PROF. DR. LUDOVIC PÀUN

BOLI INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM

Colectivul EDITURII AMALTEA care a contribuit la realizarea acestei lucrări:
Cristian Cârstoiu, Simona Derla, Antoaneta Dincă, Lucian Dumitrescu, Gabriela Fărcășanu, Tatiana Militaru, Ana-Maria Muraria, Lidia Olaru, M.C. Popescu-Drânda, Comeliu Rusu, George Stanca, Mihaela Stanca
tehnoredactare computerizată: AMALTEA TehnoPlus
coperta: Simona Deria, Antoaneta Dincă
editor!: Dr. M.C. Popescu-Drânda Dr. Cristian Càrstolu

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României PĂUN, LUDOVIC

Boli Infecțloase, arme biologice, bloterorlsm /
Prof. Dr. Ludovic Păun
București: Amaltea, 2003
Bibliogr.
ISBN973-9397-76-X
616.9
BOLI INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM / LUDOVIC PĂUN ISBN 973-9397-76-x
© 2003 - Editura AMALTEA
adresa: CP 9-8 București
Internet www.amaltea.ro / **email:** office@amaltea.ro

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate Editurii AMALTEA.

Nici o parte a acestui volum nu poate fi reprodusă, în nici o formă, fără permisiunea scrisă a Editurii AMALTEA.

BOLI INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM

Prof. Dr. Ludovic PĂUN

EDITURA AMALTEA
www.amaltea.ro

Cuprins

Prefață....7
Cuvânt către cititori....9
A. Date generale....15
Bolile infecțioase în secolul 21....15
Armele de distrugere în masă....23
Bolile infecțioase & Armele Biologice....26
Toxinele, arme biologice/chimice?....31

Bioregulatorii, arme biologice.....44
Bioterorismul.....54
Agroterorismul.....60
B. Istoricul armelor biologice.....69
C. Etiologia, manifestările clinice, diagnosticul, terapia și profilaxia
bolilor infecțioase produse de „Armele Biologice".....79
D. Epidemiologia atacului terorist cu arme biologice. .107
E. Metode de laborator pentru identificarea
agenților etiologici ai armelor biologice.....117
F. Perspective în dezvoltarea tehnologiei de prevenire
specifică (vaccinuri) și apărare (Diagnostic etiologic
și sensibil) împotriva unui atac cu arme biologice....135
G. Răspunsul la atacul cu arme biologice
„Atacul bioterorist".....143
H. Bolile infecțioase, arme biologice din Categoria A;
Clasificarea Centrului de Control și Prevenire a Bolilor
(CDC), Atlanta Georgia, USA
Antraxul (Bacillus anthracis).....157
Botulismul (Clostridium botulinum toxin).....173
Pesta (Yersinia pestis).....183
Variola (Variola major).....191
Tularemia (Francisella tularensis).....203
Febra hemoragică virală (Filovirusuri: Ebola, Marburg;
Arenavirusuri: Lassa, Maschupo).....215
I. Bolile infecțioase; abordare actuală; legislația specifică
bolilor infecțioase
Bolile infecțioase, abordare actuală.....232
Planul model de acțiune în caz de urgențe
epidemiologice.....237
J. Gripa o posibilă amenințare în viitorul apropiat?....281

Prefață

Literatura de specialitate din România a fost îmbogățită de curând cu volumul „Boli infecțioase, arme biologice, bioterorism" pe care Editura Amaltea, îl oferă celor interesați, sub semnătura Prof Dr. Ludovic Păun de la Clinica de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș", București.

Lucrarea, cu caracter monografic, are adresabilitate, mult mai largă, în condițiile în care, și în mediile de informare, adeseori tematica abordată ține capul de afiș.

Pornind de la caracterul unitar al evoluțiilor naturale ale bolilor infecțioase și „extinderea intenționată" a acestora la „domeniul armelor biologice și inducerea bioterorismului" autorul abordează de pe pozițiile specialității de boli infecțioase, suportul științific și implicațiile pe care această evoluție o are asupra sănătății populației și asupra securității naționale.

Armele biologice utilizate sub diferite forme de-a lungul istoriei constituie în prezent (datorită utilizării în scopuri teroriste a rezultatelor științifice excepționale obținute în domeniul microbiologici, biologiei moleculare și geneticii) o provocare majoră căreia trebuie să fim pregătiți să-i facem față prin competență și acțiuni unitare deopotrivă ale structurilor medicale, de aplicarea legii (juridice) și informative.

Stilul, clar, concis direct, susținut de o bază de informare bibliografică largă în care autorul a exprimat demersul său face ca cele 290 de pagini să fie parcurse ușor și să ofere cititorului satisfacția informării într-un domeniu atât de actual.

Recomand călduros monografia intitulată „Boli infecțioase, arme biologice, bioterorism", tuturor celor care sunt animați de dorința de a se informa asupra noilor evoluții în bolile infecțioase, deopotrivă medicilor și celor din alte profesii!

Academician Prof. Dr. Nicolae Cajal

Stimate cititor_____

N-am bănuit că, după ce, la recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), Ministerul Sănătății din România a renunțat la vaccinarea antivariolică (1980), în condițiile eradicării variolei în lume (1977), va fi mai oportună redactarea unei lucrări cu titlul *„Boli infecțioase, arme biologice, bioterorism".*

Fără să supraestimez răspunderea profesională asumată, nutresc speranța că voi contribui la înțelegerea „gravitățiimomentului" de către corpul medical din România, de către specialiștii în boli infecțioase în primul rând, de către toți cei interesați de acest domeniu.

Asumându-mi responsabilitatea de a redacta această

lucrare, simt nevoia să formulez răspunsul la două întrebări:

1. *Este de actualitate o lucrare cu titlul „Boli infecțioase, arme biologice, bioterorism"?*

   Răspunsul este, fără îndoială, DA!

   Capitolul intitulat *„Istoricul armelor biologice",* în care se prezintă, pe scurt, evoluția bioterorismului în lume de la începuturi până în prezent, constituie prin el însuși un răspuns afirmativ la întrebare (1, 2).

   In același timp atacul terorist cu spori de B. anfhracis (2001) asupra SUA este unanim considerat „relevant" în a susține posibilitatea atacului cu arme biologice „oriunde și oricând" (3).

   Pledează în același sens rezultatele unui „atac simulat" cu Variola major, virusul variolei, asupra orașului american Oklahoma în cadrul unui exercițiu denumit „Darkwinter" (iarnă întunecată); la numai 10 zile de la declanșarea atacului, virusul era răspândit în 25 de state americane și în alte 15 țări străine (6). „Situația reală este mai gravă decât o arată cifrele, amenințarea nu este teoretică, este reală și periculoasă" (4).

2. *De ce am considerat oportun să-mi asum responsabilitatea de a elabora această lucrare?*

   Responsabilitatea revenea unuia dintre cei care, prin specialitatea medicală căreia îi aparține „bolile infecțioase", este cel mai aproape de conținutul noțiunii de arme biologice.

   Am fost susținut în luarea deciziei de aderarea mea, fără echivoc, la grupul acelor infecționiști care consideră specialitatea de boli infecțioase de sine stătătoare, asociată firesc cu: epidemiologia, microbiologia, imunologia și nu o subdiviziune a medicinei interne, respectiv a pediatriei.

   Evoluțiile („emergente și reemergente"), dimensiunile și dinamica (epidemiologică), implicațiile actuale ale bolilor infecțioase ca arme biologice, ilustrează cum nu se poate mai bine viabilitatea concepției formulate în paragraful

anterior (5).

Armele biologice sunt constituite din agenții etiologici ai bolilor infecțioase (virusuri, bacterii, paraziți și fungi), naturali sau transformați (prin inginerie genetică), preparați pentru a putea fi diseminați în mediul înconjurător, toxine biologice, toxine vegetale, bioregulatori.

In acest context asumarea responsabilității elaborării unei lucrări cu titlul menționat a devenit o obligație profesională pe care mi-am asumat-o.

în ceea ce privește componenta lucrării denumită Bioterorism, definirea noțiunii de bioterorism clarifică pe deplin opțiunea de a aborda acest capitol, consecință a recurgerii la armele biologice respectiv la „Războiul biologic".

„Bioterorismul poate fi descris ca folosirea sau amenințarea cu folosirea agenților biologici (naturali sau modificați) pentru a răspândi frica sau a intimida un individ sau un grup din populație, populația unuia sau mai multor state pentru scopuri religioase, politice, ideologice, economice sau personale (7, 8).

Definirea „armelor de distrugere în masă" - arme capabile să producă „efecte catastrofice" asupra populației (morți și răniți), asupra organizării social-economice, sistemelor de asistență medicală și sănătate publică, cât și asupra mediului înconjurător, cu scopul de a obține efecte psihologice, „Terorism" documentează includerea armelor biologice printre armele de distrugere în masă (9).

Lucrarea este redactată în patru părți.

în prima parte „Date generale" sunt prezentate informații privind Bolile infecțioase la debutul Secolului XXI, Armele de distrugere în masă, Armele biologice (clasificare, criterii de evaluare a potențialului de amenințare a populației civile), Toxinele ca arme biologice, Bioregulatoriica arme biologice, Bolile infecțioase & armele biologice, Bioterorismul, Evoluția armelor biologice de-a lungul istoriei.

Partea a doua se adresează corpului medical indiferent de specialitate cu scopul de a-1 familiariza cu particularitățile evolutive actuale ale bolilor infecțioase, emergente și reemergente, fondul comun și diferențele față de evoluțiile armelor biologice, entitățile clinice incluse în clasificarea CDC a armelor biologice (etiologie, manifestări clinice, diagnostic, terapie-profilaxie). Partea a doua cuprinde, de asemenea, un Capitol despre metodele curente de laborator utilizate în diagnosticul etiologic al armelor biologice.

Un alt capitol este dedicat „Managementului unui atac cu arme biologice".

Partea a treia se adresează specialiștilor în boli infecțioase și cuprinde informații detaliate privind entitățile clinice care îndeplinesc în cel mai înalt grad condițiile de includere în grupa A din Clasificarea Centrului de Control și Prevenție a Bolilor, C.D.C., Atlanta, Georgia, SUA (10), adoptată și la Simpozionul European asupra Bioterorismului, Iunie 2002, Stockholm (11):

a. pot fi ușor diseminate/transmise interuman;
b. produc mortalitate mare;
c. pot cauza (produce, induce) panică publică și dezorganizare socială.

1. Antrax (Bacillus anthracis).
2. Botulism (Clostridium botulinum toxin)
3. Pesta (Yersinia pestis).
4. Variola (Variola major).
5. Tularemia (Francisella tularensis).
6. Febra hemoragică virală (Filovirusurile: Ebola și Marburg; Arenavirusurile: Lassa, Machupo).

In perioada elaborării lucrării, s-a conturat în literatura de specialitate o nouă viziune asupra bolilor infecțioase determinată în mare măsură de experiența rezultată în urma atacului cu spori de B. anthracis asupra populației civile din Statele Unite ale Americii, și de amenințarea continuă cu recurgerea la armele biologice.

Bolile inf ecțioase în evoluția lor naturală (epidemică,

pandemică, emergentă și reemergentă), cât și în evoluțiile determinate de armele biologice (considerate ca o extindere actuală a bolilor infecțioase cu evoluție naturală) constituie o amenințare pentru securitatea națională datorită impactului atât asupra structurilor militare, cât și asupra populației civile (12).

In consecință opinia dominantă privind abordarea actuală a bolilor infecțoase, (indiferent dacă evoluează natural sau ca arme biologice) trebuie efectuată unitar pe baza unor metodologii similare, dar diferențiat de către structurile civile față de cele militare (12,13).

Stimulat de literatura recentă de specialitate am considerat util să prezint un model actual, unitar, de abordare juridică a bolilor infecțioase, atât din perspectiva evoluției epidemice naturale a acestora, cât și a utilizării lor ca arme biologice; este ceea ce cuprinde *„Partea a patra".*

Cu totul întâmplător, sau poate doar neprevăzut, apariția și evoluția Sindromului Acut Respirator Sever (SARS) a oferit ocazia să se testeze viabilitatea conceptului actual privind bolile infecțioase, emergențe, reemergențe, evoluțiile lor precum și implicațiile atât asupra securității naționale cât și la nivel global (5,12,13,14).

Aștept cu nerăbdare și cu respect aprecierile cititorilor, specialiști în boli infecțioase și nu numai, cu aceeași nerăbdare cu care „în alte condiții istorice" am așteptat aprecieri privind lucrarea „Infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane HIV" Ed. Medicală București, 1988, în special Capitolul 12, intitulat „Infecția cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) în România" (p. 119- 123) și Instrucțiunile: „Măsuri de prevenire și combatere a infecției HIV/SIDA", Ministerul Sănătății, Inspectoratul Sanitar Central de Stat (de fapt primul „Program Național" de Combatere a Infecției HIV/SIDA), elaborate în spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr.Victor Babeș" București (p. 124-133) „atât de actuale în prezent"!

Sper ca prin lucrarea intitulată *„Boli infecțioase, arme biologice, bioterorism"* să fi răspuns dorinței de informare a specialiștilor în boli infecțioase și a celor interesați în

această problemă.

Mulțumesc colegilor de specialitate pentru atmosfera stimulativă din Spitalul „Dr. Victor Babeș", reconfortantă pentru finalizarea acestui efort.

Mulțumesc domnului Dr. Mihai-Cristian POPESCU, Directorul Editurii Medicale „Amaltea", pentru atitudinea plină de solicitudine în editarea acestei lucrări.

Respectuoase mulțumiri adresez celor care au abordat acest domeniu înaintea mea, oferind, prin publicațiile lor, informații științifice de specialitate (15).

Prof. Dr. Ludovic Păun

Președinte al Societății Naționale Române de Boli Infecțioase

Mai 2003, București

BIBLIOGRAFIE

1. **Paul Rega -** Biological Terrorism Response Manual About the Book httpy/www. bioterry. com/About the Book asp.
2. **LTC George W. Christopher, SUA F, MC: LTC Theodore J. Cleslak. MC. USA; Ma] Julie, A Pavlln, MC, USA; COL Edward M. Eitzen, JR, MC, SUA -** Biological Warfare a Historical Perspective. JAMA, Auguste, 1997, Vol. 278, No. 5.
3. **Thomas V Inglesby, Tara O'Tole Donald A, Henderson et al -** Antrax as a Biological Weapon, 2002 JAMA May 1,2002, Vol. 287, No. 17, pag. 2236.
4. ** - Avertismentul Ministrului american al Apărării, la Reuniunea de la Bruxelles a NATO. Nu există apărare împotriva unor noi atacuri teroriste, Adevărul Nr. 3719,9 Iunie 2002, București, România, pag. 8.
5. **Anthony S Fauci -** Bolile infecțioase: Considerații pentru secolul 21. Revista Română de Boli Infecțioase, Vol. III, Nr. 1,2000, pag. 3.
6. **O'Toole T, Mair M, Inglesby TV -** Shimian light on Darkwinter Clinical Infectious Diseases 34 (7): 972-983,2002, Aprili.
7. ADHS Definition of Bioterrorism Epidemiology and Surveillance httpy/www.hs.stateaz.US/phs/edc/ edrpZesbthitor1.htm.
8. **Jeffrey D -** Biological terrorism Preparing to Meetthe Threat, JAMA August 6,1997, Vol. 278, No. 5, pag. 228-230.
9. **Anthony G Macyntyre, MD, Lt COL George W Christopher, USAF. MC; COL. Edwart Eitzen, JR MC, Jr. MC SUA et al -** Weapons of Mass Distruction Events with Contaminated Casualties Effective Planing for Health Case Facilities JAMA, Vol. 283, No. 2,2002, pag. 242-249.
10. Center for Disease Control and Prevention Biological Diseases/Agent Listing, Public Health Emergency Preparedines & Response httpy/Www.bt.gov/Agent/Agentlistasp 01.07.2002.
11. **Pamela Hunter** -Medical Writer Bioterorism.Are we Prepared? European Symposium, June 2002, Stockholm, ESCMID NEWS 2-2002, p. 25-29.
12. **Lawrence OGostln, Jason WSapsln, Stephen PTeret et al** -The Model State Emergency Health Powers Act. Planing for and Response to Bioterrorism and Naturally Occuring Infections Diseases. JANA, August 7,2002 - vol. 288, nr. 5, p. 622-628
13. Center Law and Public's Health at Georgetown and Johns Hopkins universities. The Model State Emergency Health Powers Act. Washington, D. C. 2001 Available at: httpy/www.publichealth la www.netaccessed April 4,2002
14. WHO Global Scientific Meeting on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) WHO Geneva, 17-18 June 2003.
15. Working Group on Civilian Biodense: JAMA: vol. 281, p. 2127; vol. 283, p. 2281 ; vol. 285, p. 1059; vol. 285, p. 2763; vol. 287 p. 2236; vol. 287. p. 2236; vol. 287, p. 2391.

BOLILE INFECȚIOASE ÎN SECOLUL 21

Date generale

Marile realizări în domeniul supravegherii și terapiei bolilor infecțioase, obținute în ultimul secol al mileniului doi (vaccinuri și antibiotice noi, tehnici de diagnostic performante, descifrarea relațiilor între microorganisme și gazda umană, supravegherea evoluției bolilor infecțioase în comunitățile umane), care au determinat obținerea unor rezultate de excepție (reducerea morbidității și mortalității în unele dintre bolile infecțioase și chiar eradicarea variolei (1980), au generat, în mod paradoxal, formularea unei concluzii eronate: „bolile infecțioase au fost învinse" „a sosit timpul să închidem cărțile de boli infecțioase și să dirijăm eforturile și fondurile financiare către alte domenii medicale — bolile cronice" (1).

A. Evoluția epidemică a bolilor infecțioase în secolul 20

în discordanță cu afirmația citată, în ultimii treizeci de ani bolile infecțioase au continuat să dețină un loc important în patologia umană (1).

- S-au descoperit și descris microorganisme care au fundamentat definirea unor entități clinice noi, grupate sub denumirea de „Boli emergente" (1).
- Dimensiunea epidemică și evoluția clinică a unor boli infecțioase cunoscute, au fost marcate de diferențe notabile față de evoluțiile anterioare; acestea au fost grupate sub denumirea de „Boli reemergente" (1).

- Agenților etiologici nou descoperiți, dotați cu virulență și pato- genitate înaltă ieșită din comun, li s-au alăturat sușe rezistente la antibiotice și chimioterapice (provenite din rândul agenților biologici anterior sensibili), uneori multirezistente.Depresiunea imună determinată de infecția cu virusul imunodeficienței umane HIV, chimioterapia anticanceroasă și corticoterapia au indus aspecte noi în patogenia bolilor infecțioase și au fundamentat măsuri adecvate de terapie și control (1,2, 3).
- Pe lângă evoluția naturală a bolilor infecțioase, în secolul douăzeci, unii agenți etiologici ai bolilor infecțioase au fost „modificați deliberat", pentru a li se crește: virulența, patogeni- tatea, rezistența la antibiotice și vaccinuri, stabilitatea în mediul exterior sau reducerea dozei minime infectante ori inducerea posibilității de aerosolizare, caracteristici obținute pe baza rezultatelor excepționale ale cercetărilor în genetică, biologie moleculară, microbiologie, cu scopul (declarat sau nu) producerii de arme biologice cât mai performante (4, 5).
- In același secol, douăzeci, au fost produse cantități mari de „arme convenționale".
- Au fost, de asemenea, produse sau perfecționate trei tipuri de „arme neconvenționale": arme nucleare; arme chimice; arme biologice cunoscute sub o denumire comună: „arme de distrugere în masă".
- Armele nucleare și chimice au fost folosite în război; teroriștii au folosit ocazional ori au încercat să folosească, armele chimice și biologice (1).
- Multe țări au desfășurat „programe ofensive susținute", de producere și stocare a armelor biologice (1).
- Agențiile specializate au oferit informații privind amplificarea folosirii tehnologiilor, materialelor, informațiilor și expertizei armelor biologice, atât de către unele țări cât și de organizații teroriste.
- Un număr de state sunt suspectate că au desfășurat astfel de activități chiar și după ce au semnat „Convenția

asupra armelor Biologice și Toxinelor" în anul 1972 și aplicarea acesteia în anul 1975 (5).

In anii războiului rece nu s-a recurs la armele de distrugere în masă dar după încetarea războiului rece (anul 1980) se suspectează că o parte a armelor de distrugere în masă „au scăpat de sub control" (1), iar o parte dintre cercetători a emigrat din țările de origine (1).

- Unii agenți biologici (etiologici) posedă caracteristici (stabilitate sub formă de aerosoli, ușurința de a fi produși în cantități mari, doza minimă infectantă mică, stabilitate după depozitare) care servesc scopurilor teroriștilor pentru a „incapacita și/sau ucide" mase mari din populație sau a le amenința cu „Bioterorismul" (1).
- Agenții biologici care îndeplinesc în cel mai înalt grad aceste condiții sunt următorii: Bacillus anthracis, Variola Major, Toxinele botulinice, Yersinia pestis, Francisella tularenssis, virusurile febrelor hemoragice virale, Enterotoxina stafiloco- cică B, Virusul encefalitei equine venezueleană (1, 2).
- Spectrul activității teroriste este însă mult mai larg: „de la publicitate la letalitate foarte mare". Pentru cei care doresc doar publicitate este util un număr mare de agenți biologici: virusuri, bacterii, protozoare, fungi, helminți sau toxine (microbiene, animale sau din plante) (1).
- în ultimul secol teroriștii au achiziționat, au încercat să achiziționeze ori au declarat că dețin arme biologice în peste 100 de împrejurări (6).
- *Se poate formula concluzia că în condițiile în care, în ultimul deceniu, dezvoltarea armelor biologice a determinat o conștientizare distinctă, particulară, a bolilor infecțioase, bioterorismul ar putea fi considerat o componentă (indusă de om) a domeniului extins al bolilor infecțioase* (1).

B. Dinamica agenților etiologici ai bolilor infecțioase; perspective

„Microorganismele evoluează în continuare: cresc,

suferă metamorfoze și obțin avantaje în raport cu gazda umană" (1).

I *BOU INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM*

în ultimii treizeci de ani au fost descoperiți, caracterizați și clasificați „agenții patogeni noi care produc infecții, boli, decese" (1). S-a recurs la termenul de „Emergent" pentru a cuprinde sub o denumire comună agenții etiologici ai bolilor infecțioase. descriși recent, care produc boli sau sindroame cunoscute

(rotaviru surile, parvoviru surile, HTLVI şi II, Virusul Herpes 6 Uman) sau boli care au fost astfel mai bine cunoscut e şi definite (tabelul 1).**Tabelul 1**

1973	Rotavirus: Principala cauză a diareii infantile în lume
1975	Parvovirus: B 19 Agenţii etiologici şi bolile pe care le produc descrişi între anii 1973-2000; Boala a cincea; Criza aplastică în anemia hemolitică cronică
1976	Cryptosporidium parvum: Enterocolită acută
1977	Virusul Ebola: Febră hemoragică Ebola
1977	Virusul Hantaan: Febră hemoragică cu sindrom renal
1977	Campylobacter spp.: Patogen enteric distribuit global
1980	Virusul Limfotropic uman al celulelor T (HTLV-I)
1981	Stafilococul: Sindromul toxico-septic asociat cu folosirea tampoanelor contaminate cu toxină
1982	Escherichia coli: Colită hemoragică; 0157: H7 Sindrom hemolitic uremie
1982	HTLV II: Leucemia cu celule păroase
1982	Borrelia burgdorferi: Boala Lyme
1983	Virusul Sindromului imunodeficienţei umane: Virusul AIDS (HIV)
1983	Helicobacter pylori: Ulcerul gastric
1985	Enterocytozon bieneusi: Diareea persistentă
1986	Cyclospora Cayetanensis: Diareea persistentă
1988	Human herpes virus 6: Rozeola subitum
1988	Hepatitis E: Hepatita non A non B enterică

1989	Ehrlichia chaffeensis: Erlichioza umană
1989	Hepatitis C: Hepatita non A non B transmisă parenteral
1991	Guanaritovirus: Febra hemoragică venezueleană
1991	Mycoplasma penetrans: Infecție urogenitală
1991	Encefalitozoon hellem: Boala diseminată; Conjunctivită
1992	Vibrio cholerae: Sușă nouă asociată cu holeră epidemică 0139
1992	Bartonella henselae: Boala ghearelor de pisică, angiomatoza bacilară
1992	Tropheryma whipplû: Boala lui Whipple
1993	Hantavirus: Sindrom izolat pulmonar Hantavirus
1994	Sabia virus: Febră hemoragică Braziliană
1994	Human herpesvirus 8: Sarcomul Kaposi asociat herpesvirusului
1994	Asian Taeniasis: Infecție cu viermi umani plăți
1995	Variantă nouă de boală Creutzfeldt Jakob legată (asociată) de encefalopatia spongioasă bovină
1998	TT virus: venvirus hepatitic transmis prin transfuzie
1998-1999	Nipahvirus: Encefalită
1999	Ehrlichia phagocytophyla, E. equi, E. ewingii genogroup human: granulocytic ehrlichiosis
1999	Bordetella holmeasii: Boală asemănătoare tusei convulsive; Septicemia
2000	Helicobacter Canadensis: O altă cauză a diareii umane

- Au fost descoperite și descrise (1):
  _ Subtipuri noi ale agenților etiologici cunoscuți.
_ Zone geografice în care agenții etiologici cunoscuți au determinat boli infecțioase cu evoluții clinice și epidemio- logice „neobișnuite".
- Continuă identificarea de germeni al căror impact asupra populației pe termen lung nu este cunoscut (1).
- *Nu este cunoscut impactul epidemiologie al eventualei introduceri în „fondul microbiologic al terrei" a agenților biologici (etiologici) ai armelor biologice care au rezultat din transformarea prin inginerie genetică a agenților biologici naturali.*

C. Bolile infecțioase, prioritate medicală în secolul XXI

- *Dinamica și dimensiunile bolilor emergente și reemergente la*

începutul primului deceniu din mileniul trei continuă să determine evoluții similare: amplificarea morbidității și mortalității.

- Infecția cu virusul imunodeficienței umane HIV/SIDA „a scăpat de sub control" în Africa de Subecuator, Asia de Sud-Est și în unele teritorii componente ale fostei URSS.
- Epidemia HIV /SIDA evoluează „mult mai sever" decât cele mai sumbre scenarii construite la începutul anilor '90 (1).
- Infecția cu Mycobacterium tuberculosis (Tuberculoza) a revenit major în atenția Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) după mai mulți ani de declin, datorită inconsecvenței măsurilor de control, multirezistenței mycobacteriilor, asocierii cu infecția HIV/SIDA și emigrației din zonele geografice defavorizate către țările industrializate (1,10).
- Bolile cu transmitere sexuală dezvoltă o recrudescență marcată, în ultimii ani, atât pe plan mondial cât și în România.

1 I *BOLI INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM*

- Unele boli cunoscute cu o sută de ani în urmă au crescut brusc în incidență: ulcerul Burnii și altele precum fasceita necrozantă produsă de streptococ (flesh-eating bacteria) evoluează în miniepidemii, iar altele: denga (în Cuba), malaria cu Plasmodium vivax (în Coreea) se comportă ca „boli reemergente". O evoluție similară are infecția cu Dracuncula Medinensis (1).Crește morbiditatea prin infecții cu sușe rezistente la streptococ, pneumococ, enterococ, malarie, fapt care prevestește „insuccese ale metodelor de tratament și control al infecțiilor" (1).
- In ultimii ani au evoluat epidemii provocate de agenți etiologici noi, în zone geografice anterior indemne: Virusul West Nyle în Statele Unite (1999); România (1994).

• Aplicarea terapiei par enter ale și de substituție în „afecțiuni severe", în „servicii și cu metode specifice de Terapie intensivă" a condus la răspândirea „nebănuită șinedorită" a infecțiilor HIV/ SIDA, a virusurile hepatitice (B, C) la hemofilici hemodializați.

- Boala Creutzfeld-Jakob transmisă bolnavilor tratați cu hormoni de creștere.
- Infecțiile oportuniste (bacteriene, virale, parazitare) consecutive administrării corticosteroizilor și altor medicamente imunsupresoare, inclusiv în terapia de transplant.

• Intervenționismul tehnic salvator" în medicină trebuie evaluat inclusiv din perspectiva „iatrogeniei".

• Evoluțiile epidemice ale bolilor infecțioase produse de agenți etiologici cunoscuți, transformați (aerosolizați) pentru a putea fi diseminați au încetat să mai fie doar amenințări sau cazuri singulare - Anthrax Attack 2001 SUA este o realitate.

- Amenințările cu armele biologice, Bioterorismul, continuă.

- Continuă, de asemenea, eforturile pentru transformarea agenților biologici naturali, prin inginerie genetică, pentru „a surprinde" structurile de Sănătate Publică și

Asistență Medicală în cazul atacului cu arme biologice.

- „Continuă programul de pregătire a răspunsului și ripostei la atacul cu arme biologice".

D. Mediul înconjurător în raport cu dinamica epidemică a bolilor infecțioase (1)

- Perturbările climatice (furtunile, inundațiile) transportă: artropode, rozătoare, șerpi, păsări și alte vietăți care aduc agenți infecțioși noi în teritorii indemne anterior.
- încălzirea climei, „efectul de seră", favorizează dezvoltarea agenților etiologici ai bolilor infecțioase (ex.: încărcătura microbiologică în zonele tropicale).
- Dimensiunea și dinamica deplasărilor umane (turiști, soldați, marinari, negustori și emigranți, deplasările de populație) „poartă germenii noi" către populațiile susceptibile.
- Comportamentul uman, nivelul tehnologic, ambientul, lipsa hranei și a vitaminelor contribuie la declanșarea epidemiilor.

E. Bolile infecțioase în raport cu performanțele economice

- Morbiditatea și mortalitatea prin boli infecțioase ocupă o poziție principală în zonele geografice neindustrializate (95% din morbiditatea și mortalitatea prin Tuberculoză se înregistrează în țările neindustrializate) (9).
- Infecția cu HIV/SIDA evoluează devastator, economic dar și demografic în țările africane de subecuator.
- Evoluțiile epidemice și endemice ale bolilor infecțioase pot contribui la amenințarea siguranței naționale și la„ instabilitatea globală" (7).

F. Concluzii

1. Relațiile microorganisme / gazde umane fac parte din biologia existenței umane și evoluează independent dar concordant cu evoluția biologică universală.
2. Bolile infecțioase nu numai că nu au fost învinse (cu toate realizările obținute în supravegherea/terapia acestora!), dar vor continua să reprezinte o prioritate

medicală în Secolul XXI; un exemplu: *Sindromul Acut Respirator Sever* (SARS).

3. In condițiile în care în ultimul deceniu dezvoltarea armelor biologice a determinat o conștientizare distinctă, particulară a bolilor infecțioase, bioterorismul ar putea fi considerat o componentă (indusă de om) în domeniul extins al bolilor infecțioase.
4. începând cu atacul terorist cu B. anthracis în anul 2001 în SUA, care a determinat 11 cazuri de antrax inhalațional din cele 22 atribuite atacului (11 cutanate), se conturează evoluții epidemiologice noi și s-au descris tablouri clinice „specifice" armelor biologice.
5. Dimensiunea și dinamica evoluției epidemice și pandemice a bolilor infecțioase poate participa la „destabilizarea globală" și afectează negativ siguranța națională.Intervenția omului prin „inginerie genetică" asupra „microorganismelor naturale" poate deregla raporturile între acestea și gazda umană și poate induce evoluții clinice și epide- miologice surprinzătoare.
6. Intervenționismul tehnic salvator „în medicină" trebuie evaluat inclusiv din perspectiva „iatrogeniei".

BIBLIOGRAFIE

1. **CDR Alleen Marti, MD, M.C, USN, COL Richard M Conran, MD, PhD, JP. MC, SUA and LTC Mark G Kortepeter, MD, MC, SUA -** Recent Challenges in Infectious Diseases Clinics in Laboratory Medicine, Vol. 21, No. 3, September 21, p. 411 -420.
2. **Pamela Hunter -** Medical Writer, Bioterorism Are We Prepared? European Symposium Bioterorism, June 2002, Stockholm. ESCMID NEWS2,2002, p. 25-29.
3. **Anthony S Fauci -** Bolile Infecțioase. Considerații pentru Secolul 2I, Revista Română de Boli Infecțioase, Voi. lll,Nr. 1, An 2000, p. 1-6.
4. **Holum JD -** Remarks for the Fourth Review Conference of Biological Weapons Convention Geneva, U.S. Arms Control and Disarmament Agency **1996.**
5. **Alibek K, Handelman S -** Biohazard - New-York, Random House, 1**999.**
6. **Carus WS -** Bioterorism and Biocrimes. The Illicit Use of Biological Agents in the 20th Century. Washington, D.C, Center for Conterproliferation Research, National Defense University, 1998, evised 1999.
7. **Center for Diseases Control and Prevention -** Addresing Emerging Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the Unites States, Atlanta, G.A, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
8. **Cerf M, Marche C, Clrlll JM -** Whipple Disease **A** Single or multiple origin Press. Med, **24:**119-120,1**995.**
9. **Păun L -** Tuberculoza o problemă de mare actualitate. Este necesară o altă abordare? Revista Română de Boli Infecțioase, Vol. V, Nr. 2,2000, pag. 83.
10. **Lawrence O. Gostln, Jason W. Sapsln, Stephen P. Teret** et al The Model State Emergency Health Powers Act Planning for and Response to Bioterrorism and natural occuring Diseases JANA August 2002 nr. 5 p. 622-628

Armele de distrugere în masă

Sub denumirea: „arme de distrugere în masă" sunt incluse armele care acționează asupra populației civile, componentelor mediului înconjurător, organizării și funcționării societăților umane (structuri economice-sociale, sănătate publică și asistență medicală) (1).

Armele de distrugere în masă marchează trecerea de la conflictele între forțele armate, „războaiele clasice declarate", care se finalizează, în principal, pe câmpul de luptă la implicarea întregului teritoriu și a populației (1).

Obiectivul principal al recurgerii la armele de distrugere în masă este obținerea „efectului catastrofic"*) și inducerea Terorismului (1).

Grupul armelor de distrugere în masă cuprinde:

1. Armele explozive „înalt explozive"
2. Armele nucleare.
3. Armele chimice.
4. Armele biologice.

1. Epoca armelor explozive a debutat cu descoperirea prafului de pușcă și continuă să fie de mare actualitate datorită caracterului „înalt exploziv" actual și capacității de a induce efectul catastrofic (2) și a efectelor psihologice negative - „Terorismul"(2). Țintele armelor explozive sunt îndreptate diferențiat asupra obiectivelor militare și logisticii care le susține, a obiectivelor economice și a organizării și funcționării societății civile (2). Efectele asupra altor structuri de utilitate socia1-economică și a populației sunt cunoscute sub denumirea de „efecte colaterale" și subliniază, prin această denumire, caracterul „întâmplător, inevitabil, nedorit" al acestora, dar asumat; armele „înalt explozive" acționează „instantaneu".

1 | *BOLI INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM*

* Efect distrugător global asupra teritoriului și populației (morți și răniți), a mediului înconjurător, asupra organizării și funcționării societății umane inclusiv a sistemelor de Sănătate Publică și a Asistență Medicală produs de armele de distrugere în masă (explozive, nucleare, chimice, biologice) (1).Exigențele privind nivelul științific, competența tehnică și costurile pentru realizarea armelor de distrugere în masă înalt explozive, nucleare și chimice simt apreciate ca fiind foarte mari; își pot permite să le realizeze doar statele care pot răspunde exigențelor tehnice și își asumă responsabilitatea (2).

2. Armele nucleare (atomice) cumulează „efectul catastrofic", instantaneu, maxim în momentul impactului, asupra mediului înconjurător care trebuie asociat cu alte două asupra populației: psihologic și medical, ambele de durată lungă, în funcție de componenta radioactivă utilizată (2).

Există o singură experiență, cea de la sfârșitul celui de-al doilea război mondial, experiență care a determinat „capitularea necondiționată" a Japoniei (1945) ca urmare a „efectului catastrofic" și a psihologiei negative de masă, „Terorismul" după lansarea celor două bombe atomice: „Hiroshima și Nagasaki", „efectele colaterale medicale" continuând să se producă și în prezent.

3. Armele chimice au fost asociate celor explozive în primul război mondial, dar dificultățile de diseminare, condițiile climatice nefavorabile și „riscurile directe" pe care și le asumă utilizatorii, au diminuat interesul inițial; eforturile de preparare a armelor chimice au continuat, stimulate îndeosebi de organizațiile teroriste (3, 4, 5, 6, 7).

In tabelul 1 sunt prezentate clasele de agenți chimici cu potențial de a fi utilizați în atacul cu arme chimice (6). Acțiunea armelor chimice asupra organismului uman se dezvoltă instantaneu, la contactul efectiv (6, 7, 8).

Spre deosebire de armele biologice, armele chimice pot produce îmbolnăviri în interval de timp scurt sau chiar foarte scurt (7, 8). Armele chimice cu acțiune vezicantă, iritantă/corosivă și sufocantă necesită urgent decontaminare și terapie intensivă (6,7).

Armele chimice cu acțiune asupra sistemului nervos sunt foarte toxice, mai puțin de 1 mg substanță activă poate produce decesul unui adult.

Gazul Sarin a fost răspândit la Tokio într-un atentat care a afectat peste 5000 de persoane, dintre care mai puțin de 10% au sosit la spital cu ambulanța, (capacitatea de a acorda primul ajutor a fost net depășită); 46% din personalul spitalelor a prezentat simptomele intoxicației cu Sarin (3, 4, 5).

Protecția personalului medical implicat în asistența persoanelor care au suferit atacul cu arme chimice, cu mijloacele standard: mască chirurgicală, ochelari din Latex, în special în cazul armelor care acționează asupra sistemului nervos, este insuficientă întrucât acestea pot pătrunde în organism prin pielea intactă (7).

Tabelul 1

Agenții chimici cu potențial de a fi utilizați în terorismul chimic (6)

Clasa	**Exemple**
Agenți care acționează asupra sistemului nervos	Tabun Sarin SomanVX Gazul muștar Nitrogen
Ageriți cu acțiuni vezicante	muștar Clorul Bromul
Agenți irrtanți (cronici)	Amoniacul Fosgenul
Agenți sufocarrți	Hidrogen Cijanide
Agenți care produc incapacitate	Canabinoizi
Depresanți	Barbiturica 3-Quinochidiryl -
Anticolinergice	benzilat (BZ) Capsain
Agenți lacrimogeni	

BIBLIOGRAFIE

1. **Anthony G Maclwtyre MC, Lt. Col. George W Christopher, USAF, MC; Col. Edward Eitzen Jr., MC, USA, LTC Robert Gum MC, USA; Scott Welr, MD; Craig De Arley, PA-C; CDR Kevin Tonat, Dr. PH, USPHS; Joseph A. Barberas, MD -** Weapons of Mass Destruction Events with Contaminated casualties. Effective Pleanning for Case Facilities. JAMA2000,283242-249.
2. **Okumura T, Suzuki K, Fuknda Aet al** -The Tokio Subway Sarin attack disaster management,

part 3 National and International responses. Acad. Emerg, Med. **1998; 5:625-628.**

3. **Okumura T, Takasu N, Ishlmatsu S et al -** Report onthe640victimsofthe Tokio, Subway sarin attack. Ann. Emerg. Med. 1996;28:129-135.
4. **Holtstege CP, Kirk M, Sidell FR-**Chemical Warfare: Nerve agent poisoning Crit. Care. Clin. 1997; 13:923-924.
5. American Academy of Pediatrics Committee on Enviromental Health and Committee on Infectious Diseases. Chemical-Biological Terrorism and its Impacts on Children: A Subject Rewiew. Pediatrics Vol. 105,3 March 2000, p. 662-669.
6. US Army Medical Research Institute of Chemical Defense. Medical Management of Chemical Casualties Handbook. Aberdean Proving Ground, MD: US Army, 1998.

Col David Franz/vf.USA; Peter B Johring Ph D; Col Arthur M. Friedlander MC, SUA et al - Clinical Recognition and Management of Patients Exposed to Biological Warfare Agents JAMA, August6,1997, Vol. 278, No. 5, pag. 399-411. ***Bolile Infecțioase & armele biologice***

A. Date generale

Bolile infecțioase au însoțit de-a lungul istoriei existența umană; unele caracteristici ale agenților etiologici ai bolilor infecțioase (transmisibilitatea, virulența, patogenitatea au fost utilizate din toate timpurile ca mijloace pentru soluționarea divergențelor apărute între persoane, comunități umane, state (1).

1. **Nomenclatorul** armelor biologice, definite și clasificate ca atare, cuprinde: agenți etiologici ai unor boli infecțioase (3) (bacterii, virusuri, paraziți, fungi); pe lângă agenții etiologici ai bolilor infecțioase sunt incluși în grupul armelor biologice agenți biologici neinfecțioși: bioregulatori (citokyne, eicosanoide, neurotransmițători și hormoni), proteaze plasmatice, toxine a căror clasificare este în curs de definitivare (2).

Din istoricul armelor biologice grupate în arsenalul „armelor de distrugere în masă" (explozive, nucleare, chimice, biologice) se reține faptul că selecția agenților biologici în vederea realizării armelor biologice se efectuează în baza unor criterii care au fundamentat clasificarea agenților biologici în trei grupe distincte (A, B, C) în funcție de potențialul pe care-1 dețin ca agenți etiologici ai armelor biologice (Tabelul 1) (2).

2. **Selecția agenților biologici** (pentru utilizare la prepararea armelor biologice) se bazează pe următoarele:

a. **Evidențierea unor caracteristici** proprii agenților etiologici ai bolilor infecțioase (transmisibilitate, virulență, patogenitate, rezistența în mediul exterior, capacitatea de a produce spori - „sporularea", posibilitatea de a fi transformați în aerosoli - „aerosolizarea") necesare pentru determinarea „potențialului de utilizare ca agenți etiologici ai armelor biologice".
b. **Posibilitatea de a interveni** asupra biologiei naturale a agenților etiologici (prin inginerie genetică), pentru a le

spori potențialul ca arme biologice.

Tabelul 1 Lista bolilor Infefcțloase, arme biologice șl a agenților biologlcl-etlologlcl; caracteristicile categoriilor*

Categoria A	**Caracteristici (Categoria A)**
1. Antrax (Bacillus anthracis) 2. Botulism (Clostridium botulinum toxin) 3. Pestă (Yersinia pestis) 4. Variolă (Variola major) 5. Tularemia (Francisella tularensis) 6. Febre hemoragice, virale (Filovirusuri: Ebola Marburg; Arenavirusuri: Lassa, Machupo.	Sistemul de Sănătate Publică și medicii din asistența primară trebuie să fie pregătiți să răspundă provocării diferiților agenți biologici, chiar acelora care apar foarte rar în teritoriul pe care4 supraveghează. Agenții cu cea mai mare prioritate sunt cei care includ germeni care induc „risc național": a. Pot fi răspândiți ușor sau transmiși interuman; b. Produc mortalitate mare și au potențial pentru impact major la public; c. Pot produce panică publică și dezorganizare socială; d. Necesită programe (acțiuni speciale) de Pregătire din partea organelor de Sănătate publică.
Categoria B	**Caracteristici (Categoria A)**

1. Bruceloza (Brucella species) 2. Epsilotoxina (Clostridium perfringe ns) 3. Amenințări la siguranța hranei: (Salmonella, diferite specii, Escherichia Coli 0157, H7, Shigella) 4. Morva (Burkholderia mallei) 5. Melioidoza (Burkholderia pseudomallei) 6. Psitacoza (Chlamidia psittaci) 7. Febra Q (Coxiella burnetti) 8. Ricină (toxină din Ricinus communis) (Castor beans) 9. Enterotoxină stafilococică B 10. Tifos exantematic (Rickettsia prowazekii) 11. Encefalită virală (aitavirusuri: encefalita equină venezueleană, encefalita equină de est, Encefalita equină de vest) 12. Amenințări la siguranța apei: (Vibrio Cholerae, Criptosporidium parvum).	A doua categorie de prioritate include agenții biologici care: a. Sunt moderat, ușor de răspândit; b. Produc morbiditate moderată și mortalitate scăzută; c. Necesită sporirea capacității de diagnostic și intensificarea supravegherii.

** Biological Diseases/Agents Listing CDC Public Health Emergency Preparedness & Response 01.07.2002, http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp*

Tabelul 1 (continuare)

Lista bolilor Infefcțloase, arme biologice șl a agenților blologlcl-etlologicl; caracteristicile categoriilor*

Categoria C	Caracteristici (Categoria C)
1. Amenințări cu boli infecțioase emergente; exemple: virusurile Nipah și Hantana.	A treia mare prioritate cuprinde agenți patogeni emergenți care ar putea fi manipulați prin inginerie genetică pentru răspândirea în masă: a. Sunt disponibili; b. Sunt ușor de produs și de răspândit; c. Dețin potențial mare de morbiditate și mortalitate și impact major asupra sănătății.

3. Atacul cu arme biologice reprezintă evoluția agenților etiologici ai bolilor infecțioase (naturali sau modificați prin inginerie genetică) răspândiți în mediul înconjurător prin tehnici adecvate scopului urmărit. Atacul cu arme biologice are în vedere două obiective:

a. **Producerea efectului catastrofic**[1] asupra populației civile, (diferit de atacul asupra structurilor militare) inclusiv a structurilor și funcționalității unităților de Sănătate Publică și Asistență Medicală, caracterizat prin mortalitate și decese (număr mare de îmbolnăviri și decese) care uneori surclasează capacitatea de răspuns a unităților medicale și provoacă „panică".
b. **Inducerea** în sânul populației **a fricii și terorii,** ceea ce este cunoscut sub denumirea de **„Bioterorism"** (4, 5).

Cunoașterea evoluției naturale a bolilor infecțioase constituie un element decisiv, de referință, pentru recunoașterea atacului cu arme biologice, descifrarea condițiilor de apariție și pregătirea răspunsului la atac și a ripostei (6).

Intre „evoluția naturală" (epidemiologică și clinică) a bolilor infecțioase și „declanșarea conștientă" a unui atac cu arme biologice asupra populației civile există diferențe esențiale, formulate concis: **„Efect catastrofic și Bioterorism" proprii atacului cu arme biologice și războiului biologic** (4, 5, 6, 7)

1 Efect catastrofic = Efect distrugător global asupra teritoriului și populației (morți și răniți), asupra mediului înconjurător, a organizării și funcționării societății inclusiv a Sistemului de Sănătate Publică și Asistență Medicală produs de armele de distrugere în masă (explozive nucleare, chimice, biologice) (1).

2. .Muniţiile utilizate în războiul biologic (biomunițiile)

Obiectivul utilizării munițiilor biologice, biomunițiilor, este de a produce incapacitate (îmbolnăviri), mortalitate, distrugeri: umane, animale, vegetație, bunuri materiale (8, 9, 10, 11). Proiectele militare și teroriste privind biomunițiile se concentrează asupra celei mai bune căi de diseminare (răspândire) a armelor biologice, calea de răspândire preferată fiind cea sub formă de aerosoli care permite răspândirea pe arii întinse, la distanțe mari, de către un personal selectat (8). Dimensiunile recomandate pentru particulele din aerosoli sunt între 1-5 |im întrucât particulele cu diametrul peste 5 ttm sunt reținute în fosele nazale.

Biomunițiile sunt utilizate pentru scopuri strategice sau tactice și rațiunile pentru recurgerea la utilizarea lor sunt următoarele:

1. Valoarea tactică și strategică.
2. Alegerea agentului se poate decide în funcție de țintă.
3. Produc pierderi mari.
4. Rezultatele pot fi flexibile.
5. Nu produc distrugeri fizice.
6. Cost redus de fabricare.

Armele biologice sunt de departe mai ieftine decât armele chimice sau nucleare. Pentru a ucide același număr de persoane cu arme biologice în comparație cu armele chimice sau nucleare, costurile sunt după cum urmează: 2 $ pentru armele biologice, 2000 $ pentru armele chimice și 2.000.000 $ pentru armele nucleare (10).

La început armele biologice au fost considerate de importanță strategică, de departe preferabile armelor chimice sau nucleare întrucât au o mai mare arie de răspândire. După ce armele biologice au fost puse sub control din punct de vedere biologic, fizic și de diseminare, au devenit arme cu valențe tactice importante (1).

Tipurile de muniție asigură transportul agentului biologic până în aria de răspândire cât și tehnica optimă de difuzare într-un interval de timp optim. Cantitățile de agent etiologic sunt dimensionate în funcție de capacitatea de transport a muniției selectate (11).

BIBLIOGRAFIE

1. **George W Christopher, USAF; MC; LTC Theodore J Cleslak, MC, USA; MAJ Iulie A Pavlln, MC, USA; Col Eddward M£ltzen Jr, M .C, SUA -** Biological Warfare a. Historical Perspective. JAMA, August, 1997, Vol.278, No.6, p. 412-417.
2. **Kagan E -** Bioregulators as instruments of terror Clinical in Laboratory Medicine 21 (3) : 607-18, IX-X, 2001, September.
3. **Biological Dlseases/agents Listing. CDC -** Public Health Emergency Preparedness & Response 01.07.2002. http y/www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp.
4. **Simon D Jeffrey -** Biological Terrorism Preparing to meet the Threat JAMA, August 6 1997, Vol. 278: Bo.5,p 428-430.
5. **Gerberdlng Louise Julie, Hughes M James, Kaplan P Jeffrey -** Bioterrorism Preparedness and Response Clinicians and Public Health Agencies as Essential Partners, JAMA February 2002, Vol.287, No.7, p. 898-900.
6. Report Summary Public Health Assessment of Potential Biological Terrorism Agent Emerging Infectious Diseases, Vol.8, No.2, February 2002.
7. **Vastag Brian -** Bioterrorism Threat Calls for Revisiting Research Protections, JAMA, May 22/29, 2002, Vol.287, No.20, p.2639.
8. **David R Frantz DVM, PhD, Peter B lahrllng, PhD, David J McClain MD, David L Hoover, MD, W Russel Byrne, MD, Julie A Pavlln, MD, MPH, Geroge W Crlstopher, MD, Theodore J Cleslak, M.D, Arthur M Frledlauder, MD, and Edward M Eitzen Jr MD, MPH -** Clinical Recognition and Management of Patients Exposed To Biological Warfare Agents. Clinics in Laboratory Medicine; Vol. 21, No. 3.
9. **Pavlln J, Eitzen EM Jr, Caudle LC III -** Biological Warfare defense. In Kelley **P.** (ed): Texbook of Military Medicine: Military Preventive Medicine: Mobilization and Devlopment Washington, DC, Borden Institute 1997.
10. **CDR Alleen M. Marty, MD, MC, UN -** History of the Development and use of Biological Weapons Production of BW Agents Clinics in Laboratory Medicine, Vol.21, No.3, September 2001, p.426-430.

Boyle RE - Biological Warfare: A Historical perspective. Contract LB -1**597,** Report. Livermore, C.A, Sandia national Laboratories, 1999.

Toxinele, arme biologice/chimicei

A. Delimitarea noțiunii de toxină

Toxinele ocupă un loc unic, în unele privințe greu de precizat, printre armele de distrugere în masă, fapt care determină implicații serioase în recunoașterea și tratamentul cazurilor clinice de intoxicație pe fronturile de luptă sau în cazurile individuale produse de teroriști (1).

Toxinele sunt substanțe de origine biologică (otrăvuri produse de organisme vii) (2); unele toxine, cele mai simple, au fost sintetizate în laborator sau produse prin inserția la alte specii (1). Micotoxinele sunt toxine produse de fungi, în timp ce veninul este o toxină de proveniență animală. Endotoxinele sunt toxine care fac parte din structura peretelui celular al unor bacterii gram negative care se eliberează în mediu o dată cu distrugerea bacteriei (de către componente ale apărării imune sau antibiotice), în timp ce exotoxinele sunt toxine eliberate în mediu în cursul multiplicării bacteriene (fără distrugerea germenului); efectele induse asupra organismelor infectate de către endotoxine și exotoxine diferă și sunt profund implicate în patogenia infecțiilor (1,2,3).

Toxicitatea definește capacitatea unei toxine de a produce, într-o anumită doză, un efect toxic asupra unui organism viu, în funcție de forma fizică a toxinei (solidă, lichidă, gazoasă; în anumite cazuri vapori sau aerosoli) și calea de expunere.

Agenții etiologici ai armelor biologice și mulți dintre cei ai armelor chimice sunt diseminați sub formă de aerosoli în atmosferă (suspensii de particule mici ale unor arme biologice sau chimice sub formă solidă sau sub formă de picături mici ale unor arme sub formă lichidă) (1).

Aerosolii formați din agenți (biologici și chimici) solizi pot fi denumiți: praf, fum, sau „smoke", iar cei proveniți din lichide, ceață (1).

Caracteristicile fizice ale unui aerosol sunt: dimensiunea particulelor, forma și densitatea. Componentele unui aerosol influențează relația cu gazda; particulele mai mari de 5-15pm în diametru sunt împiedicate să pătrundă în căile respiratorii inferioare de către țesutul pilos din fosele nazale (1).Căile de pătrundere în organism a agenților biologici sau chimici:

1. respiratorie (inhalațională),
2. oculară (expunere oculară și absorbție)
3. piele (percutanată [transcutanată], absorbție)
4. tractusul gastro-intestinal (ingestie sau absorbție enterală)
5. leziune, rană, injecție sau absorbție parenterală.

Unele toxine (cu excepția trichothecene mycotoxins, lingbya- toxin și alte toxine ale algelor albastre-verzi) nu sunt absorbite prin pielea intactă; în aceste cazuri decontaminarea cu apă și săpun este suficientă (1).

B. **Clasificarea toxinelor se realizează pe baza următoarelor criterii:**

a. **Greutatea moleculară**

1. toxine cu greutate moleculară mică, peptide sau nonpeptide; compuși organici cu o greutate moleculară mai mică de 1000 d (Ikd); dacă sunt peptide nu depășesc 10 aminoacizi.
2. toxine cu greutate moleculară mai mare denumite toxine proteice.

b. **Sursă:**

1. bacterii
2. alge
3. fungi
4. plante
5. dinoflagelate marine
6. softcoral marine
7. artropode
8. moluște
9. toxine vertebrate

c. **Locul și modul de acțiune (toxico-dinamică)[2]:**

1. Toxine care afectează transmiterea neuro-sinaptică (neurotoxine)

a. Toxina botulinică (blochează secreția de acetilcolină din neuronii colinergici);

b. saxitoxina și multe alte toxine animale „veninuri - care acționează pre și postsinaptic.

2. Toxine care lezează membranele:

a. ricinul
b. microcystinul
c. veninuri (veninurile hemolitice ale șerpilor)
d. micotoxinele trichotecene

3. Toxinele superantigene (exercită un efect sistemic pronunțat prin activarea sistemului imun)

a. Enterotoxina stafilococică B
b. Toxina 1 din Toxic-Shock-Sindrome
c. exotoxinele pyrogenice streptococice.

C. Toxinele, arme de distrugere în masă

Din grupul toxinelor arme de distrugere în masă fac parte toxinele acute, cele mai puternice dintre cele cunoscute în prezent. Toxina botulinică este considerată a fi cea mai letală otravă cunoscută cu LD50 în administrare parenterală de numai 0,001 pg/Kgc, de 15.000 de ori mai letală decât agentul biologic cu acțiune nervoasă VX (DL50: 15 pg/kgc și de 100.000 de ori mai puternică decât agentul Sarin (DL50:100pg/kgc).

Date estimative susțin că 0,5-8 uncii de toxină botulinică ar fi suficientă să ucidă populația de pe întreaga planetă (1).

Aceste estimări lasă impresia că eficiența acestei toxine ar fi superioară armelor chimice, dar trebuie luat în considerare faptul că diseminarea în toate locurile populate de pe glob, chiar a unui „pound" (0,435 kg) de toxină, rămâne virtual imposibilă (1).

Dificultățile transformării toxinei botulinice în armă

2 Nu există decât o foarte mică corelație între sursă și mecanismul de acțiune al unei toxine, fapt care a impus o altă schemă de clasificare pe bază toxico-dinamică (locul și modul de acțiune).

biologică, dispersarea, degradarea (rapidă) în mediul înconjurător și dimensiunile aerosolilor (particule mai mari de 15-20pm) sunt expuse să cadă pe pământ înainte de a fi inhalate, limitează eficiența toxinei botulinice (1). în aceste condiții, estimări pe un model matematic (2) concluzionează că sunt necesare 8 kg de toxină botulinică pentru a omorî jumătate din populația de pe 100 km^2 (1).

*Rămâne o certitudine faptul că agentul toxic reprezintă prin el însuși doar începutul „variabil' - care apoi este supus factorilor din mediul înconjurător și ai gazdă contaminate (1).*Faptul că cele mai multe toxine sunt cu mult mai puțin toxice decât toxina botulinică sugerează că ar fi necesare tone de toxină (altele decât toxina botulinică) pentru a realiza un „risc redus" ca arme de distrugere în masă" (1). Alte toxine sunt excluse din cauza dificultăților de izolare; sinteză (în general, doar sinteza chimică a toxinelor cu greutate moleculară mică este realizabilă); producere; depozitare sau diseminare.

Unele toxine se degradează rapid în mediul înconjurător; studii cu referire la reaerosolizarea toxinelor depuse pe suprafețe au dat rezultate negative (2).

Evaluarea amenințării cu toxine, din punct de vedere militar sau al acțiunilor teroriste trebuie realizată prin includerea în evaluarea obiectivelor pentru care se folosesc (2).

Unele toxine pot fi eficiente într-un asasinat politic dar nu pot fi eficiente pentru utilizarea pe scară largă de către forțele armate sau teroriști (4). Toxina botulinică și Enterotoxina stafilococică B par corespunzătoare pentru a fi folosite ca arme de distrugere în masă (toxine) și ca atare de luat în considerație.

1. Toxina botulinică

Toxinele botulinice (8, 9,10) reprezintă o serie de șapte sero- tipuri de neurotoxine înrudite, notate de la A la G. Fiecare serotip este o proteină de aproximativ 150Kd produsă de un anume serotip al bacteriei Clostridium botulinum. Serotipurile ABE și F sunt de obicei implicate în îmbolnăvirile umane.

Recent, au fost evidențiate cazuri clinice produse de serotipul
G. Serotipurile C și D sunt produse în prezent de bacteriofagii care infectează C. botulinum, dar nu a fost raportat decât câte un singur caz pentru fiecare (1). Și alte clostridii pot fi purtătoare și să exprime gene pentru aceste toxine.

Toxina botulinică A, cel mai toxic serotip pentru om, (LD50 0,001 pg/kg corp parenteral) constă din două lanțuri (un lanț greu de 97 kd și un lanț ușor de 53 kd) legate prin cel puțin două legături disulfidice (1). Toxina A se aerosolizează ușor (cu toate că aerosolizarea secundară este nesemnificativă), persistă pe durată de săptămâni în apa liniștită și în hrană, dar expunerea la căldură, aciditate și aer pe o durată mai mare de 12 ore o degradează (1). Estimările respiratorii a LD50 la om variază între 0,003 (9) la 0,07 pg/kgc (1).Toxina botulinică acționează pe receptorii presinaptici ai neuronilor colinergici și împiedică secreția acetilcolinei implicată în neurotransmitere (1).

Tulburările consecutive conduc la intoxicația clinică cunoscută sub numele de botulism. Perioada de incubație (mai lungă pentru dozele mici și, de asemenea, mai lungă pentru calea respiratorie decât cea prin ingestie) este de 1-5 zile. Primele simptome pentru calea respiratorie sunt reprezentate de senzația de „dop mucos în faringe" (1) și senzația de „frig fără temperatură"; următoarele simptome includ „amorțirea mentală" (1). Primul semn de intoxicație este de obicei oboseala mușchilor scheletici manifestată prin ptoză palpebrală, disfagie și disartrie, midriază și reducerea secrețiilor; mișcarea globilor oculari este încetinită, pupilele sunt ușor dilatate și apare un ușor nistagmus. în cazurile letale, la primate, apare paralizia respiratorie, care reprezintă mecanismul de producere a morții (1).

Diagnosticul clinic se realizează pe baza acestor semne și simptome; rolul laboratorului este de confirmare. Prin tehnica PCR se poate evidenția toxina botulinică A și B, în 2,5 ore; prin tehnica ELISA în 5 ore și în 7 zile prin testul biologic pe șoarece (1).

în prima zi după expunere se recoltează cruste nazale și secrețiii respiratorii induse pentru a se putea efectua PCR și ELISA; serul sanguin pentru testul de neutralizare pe șoarece (1). Crustele nazale și secrețiile sunt utile în primele trei zile, iar în cazurile de deces se recomandă

recoltarea de eșantioane din splină și ficat (1).

Tratamentul botulismului include suport ventilator pe durata mai multor săptămâni; imunoterapie pasivă cu antitoxină botulinică și imunoterapie activă cu vaccin. Vaccinul trivalent (ABE) este recomandat în botulismul transmis pe cale digestivă; în prezent există vaccin heptavalent preparat pe cal. Seroterapia este eficientă numai în perioada latentă și fără rezultat după constituirea simptomatologiei complete în cazurile de botulism inhalațional (1). Vaccinarea cu vaccin pentavalent A-E este bine tolerată și eficientă; sunt în curs de preparare noi generații de vaccin pentavalent (1).

2. Entcrotoxina stafilococică B (5, 8,11,12)

Cu o greutate moleculară de 28 kd, este una dintre cele șapte enterotoxine (toxine intestinale produse de Staphylococcus aureus). Este o proteină stabilă la căldură care poate fi denaturată prin fierbere prelungită și este destul de stabilă sub formă de aerosoli (1). Produce „incapacitate - cu o DL50 prin inhalație de 27 pg/kgc dar și cu DL50 de numai 0,0004 pg/kgc.

Enterotoxina stafilococică B pătrunde în organism de obicei pe cale digestivă și respiratorie, realizând două tipuri de tablouri clinice: intoxicație alimentară cu Enterotoxina Stafilococică B și sindrom respirator produs de Enterotoxina Stafilococică B. Cu toate că ingestia este mai puțin amenințătoare pe câmpul de luptă militar, în unități militare strict supravegheate epidemiologie, ambele căi de pătrundere în organism sunt posibile în atacurile teroriste. Enterotoxina Stafilococică B, utilizată ca o armă de distrugere în masă, se răspândește prin aerosoli (1).

Enterotoxina stafilococică B, acționează ca superantigen prin legarea cu receptorii pentru antigenul celulelor T și cu moleculele complexului major de histocompatibilitate clasa a Ii-a pentru a activa receptorii sistemului imun. Urmează o expansiune policlonală a celulelor limfocitare T neobișnuit de viguroasă și o masivă secreție de cytokine care include nu numai histamina și leukotrienele (responsabile pentru răspunsul intestinal) dar și interferonul gama, interleukina 6 și tumor necrosis factor alfa (responsabili pentru manifestările sistetnice).

Enterotoxina stafilococică B produsă de S. aureus la vaci în hrana bogată în proteine și de pe pielea umană, gură și nas, este de obicei incriminată în intoxicația alimentară cu Enterotoxină Stafilococică B (1). Producerea toxinei poate apărea la o temperatură mai mare de 4°C dar este optimă la 21-27°C. Se manifestă clinic prin dureri abdominale sub formă de crampe, diaree nesanghinolentă, uneori cefalee și febră, apărute brusc la 2-8 ore după ingestie care de obicei se atenuează în decurs de 12 ore (1). Inhalarea sub formă de aerosoli a enterotoxinei stafilococice B produce sindromul respirator manifestat prin: febră, frisoane, cefalee, mialgii, tuse neproductivă, dispnee și durere retroster- nală. Ingerarea accidentală a toxinei poate produce greață și vomă, iar contactul ocular poate induce infecție conjunctivală. Febra 39- 41 °C poate dura până la 5 zile, iar tușea până la 4 săptămâni. Decesul în cazurile inhalaționale este determinat de edemul pulmonar (1). In intoxicația alimentară cu Enterotoxină Stafilo-cocică B, debutul în mai puțin de 12 ore de la ingestie cu simptome predominant gastrointestinale, febră și cefalee, cu simptome respiratorii, în sindromul respirator produs de Enterotoxina stafilococică B, ajută diagnosticul clinic, sprijinit și de suferința clinică severă dar cu relativ puține decese.

Secrețiile nazale în primele 18-24 ore, serul sanghin în convalescență după prima săptămână, eșantioane de scaun și în cazurile de deces specimene din plămâni și rinichi pot confirma diagnosticul prin tehnicile ELEA și PCR. Nu există mijloace de profilaxie efectivă, iar după expunere tratamentul este suportiv (1).

3. *Ricinul*

Ricinul este o glicoproteină globulară cu greutatea moleculară de 66 kd care lezează membrana celulară. Este compusă d intr-un lanț A și unul B legate printr-o legătură disulfidică conținută în semințele de Ricinus Comunis (5,8,13). Din cauză că toxina, care este termostabilă, reprezintă doar 1-5% din greutatea semințelor, producția

de ricin se obține din amestec. Lanțul A este lanțul activ și se leagă cu subunitatea 28S a ribozomilor gazdei și prin aceasta împiedică sinteza proteinelor (1).

Ricinul are o mare variație în ceea ce privește toxicitatea față de specii diferite: găinile și broasca sunt mai puțin sensibile, iar calul e mult mai sensibil. Toxicitatea ricinului variază și în legătură cu calea prin care a pătruns în organism: de la DL50 3-5 pg/kgc pe cale respiratorie, 5 pg/kgc pe cale intravenoasă, la 20.000 pg/kgc (20 mg/kgc) prin ingestie. Ricinul pare că se absoarbe greu din tractusul gastrointestinal.

în intoxicația cu ricin, calea de pătrundere are o importanță majoră în constituirea tabloului clinic.

Ingestia de ricin determină manifestări clinice severe, unele cazuri fiind caracterizate clinic prin: greață, vărsături, dureri abdominale, urmate de vărsături și hemoragii anale. Anuria, crampele, midriaza, febra, setea, durerile faringiene, cefaleea și șocul preced moartea, care apare de obicei după a doua zi.

Nu este cunoscut mecanismul prin care tulburarea sintezei proteinelor produce lezarea membranei celulare, necroza, hemoragia și manifestările clinice caracteristice pentru fiecare dintre căile de pătrundere a toxinei în organism (1).

Expunerea parenterală produce necroză în ganglionii locali și regionali, hemoragie gastrointestinală, necroză hepatică, nefrită, splenită și coagulare diseminată intravasculară.

Intr-un caz de intoxicație cu ricin și deces, moartea a survenit după a treia zi de la debut cu anurie, hematemeză și bloc cardiac de gradul in. Aparatul respirator poate fi afectat doar secundar (1).

Expunerea respiratorie prin inhalarea de aerosoli produce, după o perioadă de latență de 8-24 ore (în funcție de doză), febră, dispnee, tuse progresivă, grețuri, urmate de hipotermie, cianoză, pneumonie necrozantă difuză însoțită de edem pulmonar acut (1).

Manifestările clinice servesc doar pentru emiterea

suspiciunii; laboratorul confirmă diagnosticul de intoxicație cu ricin prin tehnicile ELISA și PCR; începând cu a 6-a zi apar în urină meta- boliți care pot fi detectați (1). Profilaxia specifică este realizabilă cu un preparat din lanțul A tratat cu formol (1).

Terapia suportivă rămâne cea mai importantă măsură terapeutică după expunere.

4. *T2 Micotoxinele*

T2 micotoxina este una dintre mycotoxinele trichothecene, toxine fungice din care mai fac parte: ninolenol, deoxyninolenol, HT2, monoacetoxyscirpenol, diacetoxyscirpenol, nevincarin A, roridin A și satratoxin H. T2 mycotoxina este acuzată că reprezintă componenta activă a „yellow rain" („ploaia galbenă") utilizată în Laos în anul 1960 (dovezile definitive lipsesc) (1).

T2 mycotoxina este o toxină cu greutate moleculară mică - 467 d care produce leziuni ale membranei celulare (1).

Administrată parenteral DL50 este în jur de 1200 pg/kgc (1,2 mg/kgc) și o clasează printre cele mai puțin potente toxine dar toxicitatea T2 mycotoxinei sporește de 10-50 ori dacă toxina este inhalată (1). T2 mycotoxina se poate produce ușor în cantități mari și de asemenea se aerosolizează ușor. Este foarte stabilă în mediul înconjurător, chiar autoclavarea este ineficientă pentru a o inactiva; doar căldura la 900°F timp de 10' sau 30' la 500°F o poate inactiva (1). Hypocloritul de Na 3-5% este activ pe T2 mycotoxină (1).

T2 mycotoxina este un compus cytotoxic care crește lipiope- roxidarea în membrana plasmatică; inhibă transportul electronilor (protonilor) în mitocondrii și inhibă sinteza proteinei RNA în ribozomi (1).Consecințele clinice sunt acute pe termen scurt și pe termen lung. Acțiunea acută a T2 mycotoxinei produce în primul rând leziuni locale și sunt asociate cu calea de transmitere: expunerea ochilor se manifestă prin leziuni corneene; ingestia induce leziuni la nivelul superior al tradusului gastro-intestinal. Mycotoxinele trichothecene fac parte dintre toxinele care acționează asupra dermei. Expunerea dermei produce leziuni de necroză cutanată și inflamație care evoluează două săptămâni (1).

Cea mai bine cunoscută manifestare cronică este intoxicația alimentară „aleukia toxicosis", o intoxicație asociată cu consumul de grâne contaminate (1); mycotoxinele sunt asociate fără echivoc cu ergotismul și cancerul primar de ficat (1).

Diagnosticul clinic al utilizării T2 ca armă de distrugere în masă este asigurat de apariția semnelor și simptomelor tipice în locuri cu smok colorat (ploaie galbenă) fatalitate mare și moartea animalelor de diferite specii. Diagnosticul de laborator se poate asigura numai în laboratoare de tehnicitate înaltă: cromatografie în strat subțire, cromatografie gazoasă, spectrometrie de masă. Vaccinul și pretra- tamentul lipsește; tratamentul este suportiv asociat cu corticosteroizi.

D. Toxinele, arme biologice sau arme chimice? Asemănări și deosebiri

Toxinele, arme biologice sau arme chimice? (1) Răspunsul la această întrebare este grevat de faptul că toxinele, compuși chimici, sunt produse de organisme biologice vii și posedă caracteristici atât de la armele biologice, cât și de la armele chimice (1). în această situație, de ce toxinele simt clasificate aproape întotdeauna împreună, sau ca agenți ai armelor biologice? (1).

în mod cert, o cale naturală și eficientă de a organiza cercetarea asupra toxinelor este de a organiza dotările

pentru cercetare asupra toxinelor împreună cu laboratoarele de bactériologie capabile să ofere toxinele necesare (1). Rezultatul colaborării în domeniul cercetării comune, bacteriologică, virusologică, micolo- gică și toxicologică asigură asocierea continuă a cercetării toxine-lor și agenților biologici cu învățământul și literatura (1).

Toxinele, produse ale agenților biologici, pot fi cunoscute, studiate și înțelese cel mai bine dacă se abordează așa cum există în mediul natural „împreună".

Această asociere s-a extins în domeniul armelor, demilitarizării, inspecției și elaborării tratatelor (1). Convenția asupra armelor biologice și toxinelor (BTWC) frecvent cunoscută ca, Convenția armelor biologice, se ocupă atât de toxine cât și de organismul viu care le produce (1). Mai mult, aplicațiile practice ale manipulărilor genetice au creat climatul favorabil de cercetare și dezvoltare, pentru o strânsă cooperare între microbiologi, toxicologi și ingineri geneticieni (1).

Nu este deloc greșit în a se lua în considerare și a clasifica toxinele împreună cu organismele vii care le produc (1).

Asocierea între organismele vii și toxine este adesea utilizată pentru a sublinia că toxinele sunt un subgrup al armelor biologice (1), dar denumirea completă a Convenției armelor biologice și toxinelor este: Convenția asupra Prohibiției dezvoltării, Producției și Stocării Armelor Biologice și Toxinelor (1). Articolul I al Convenției interzice producția, stocarea sau alte motive de achiziție sau deținere a agenților microbieni, altor agenți biologici sau toxine dacă originea sau metoda de producție, tipurile și cantitățile nu au justificare pentru scopuri profilactice, protective sau alte scopuri de pace (14).

Denumirea de toxine nu este utilizată pentru a desemna agenți ai armelor biologice ci mai degrabă pentru referirea la o categorie distinctă de agenți (1).

Definiția toxicelor chimice include toate substanțele chimice, fără deosebire de originea lor și de metodele de producție (15). Lista include două toxine: saxitoxina și

ricinul (16).

Tratatele internaționale actuale, nu consideră toxinele ca o subdiviziune a agenților armelor biologice iar în ultimii treizeci de ani s-a susținut clasificarea toxinelor ca toxice chimice (1).

Victimele atacurilor cu toxine sunt puțin interesate cărui grup de agenți aparține toxina implicată; victimele doresc în primul rând să fie bine protejate și tratate. Această evaluare poate însă direcționa greșit clasificarea pentru cercetare, dezvoltare și control.

O cale pentru a aduce clarificări în acest controversat domeniu este aceea de a prezenta într-un tabel sintetic date caracteristice pentru Armele chimice, Toxine și Armele biologice din care ar reieși mult mai pregnant în evidență asemănările și deosebirile (tabelul 1).**Tabelul 1** Date sintetice (comparative) între: Armele Chimice, Toxine și Armele biologice (1)

Caracteristici	**Arme chimice**	**Toxine**	**Arme biologice**
Sursă	Izolare sinteză	Izolare sinteză[1]	Izolare (cultură)
Folosire legitimă	Da, pentru multe	Da, pentru unele	Cele mai multe nu
Producție	Pe scară largă/mică	Pe scară largă/mică	Pe scară largă/mică
Toxicitate[0]	în general mare	în general foarte mare	în general mare
Măsurarea toxicității	**LD50 LCt50**	LD50	Doza infectivă
Viu, în viață (alive)	Nu	Nu	Da
Forma fizică[0]	SLV Soin Aer*	Aerosoli de obicei	Aerosoli de obicei
Volatilitatea	Variabilă	Absentă	Absentă
Persistența"[1]	Variații mari	Variații mari	Variații mari
Miros	La multe dar nu pentru toate	De obicei nemirositoare	De obicei nemirositoare
Calea de intrare în organism	Toate căile (variate)	De obicei inhalația	De obicei inhalația
Penetrația cutanată	Adesea semnificativă	Mai ales pentru T2	De obicei nu
Replicarea la gazdă	Nu	Nu	Da
Răspuns imun	Da, pentru unele	Da, pentru unele	Da, pentru multe
Interval fără simptome	Perioadă de latență[h]	Perioadă de latență[h]	Incubație[11]

I *BOU INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM*

Infectivitate pentru alții	Nid una	Niduna	Da, în unele cazuri
Risc pentru alții	Off-gussing, contact	Contact (risc scăzut redus)	Mare pentru 2 agenți
Decontaminare®	îndepărtare fizică	îndepărtare fizică	îndepărtare fizică
Izolare	Nu după decontaminare	**Nu**	Da, pentru unele
Manifestări clinice			
Prodrome	La unele	La unele	Comun
Febră	De obicei nu	De obicei nu	Comun
Rash	Nu	**Nu**	Frecvent
Vezicule	Numai mușchi	Numai T2	în unele cazuri
Modificări pupilare	în două grupuri	în botulism	De obicei nu
Dispnee	Adesea	Adesea	Adesea
Neuromuscolare	în două grupuri	în botulism	De obicei nu
Evaluare	ASBESTOS'	ASBESTOS'	ARTERIOLES'
Terapie			
Preexpunere	PBJ pentru Soman	Toxoid/botulism	Vacdn (unele)
Postexpunere	Antidot	Antitoxine (seruri anti)	Anti biotice/antivirale
Activități salvatoare de viață	Local și la spital	Spital	Spital

a. Folosire la scară mică astfel ca pentru omucidere, sinucidere și asasinate sunt excluse; b. Se suprapune peste două categorii; c. Pentru diseminare; d. În mediul înconjurător; e. De obicei mai critic pentru mușchiul și agenții nervoși lichizi decât pentru toxine și arme biologice; f. Numai toxine cu greutate moleculară mică; g. S = soliai; L = lichid; V=vapor; G =gaz; Soin = soluție; Aer = aerosol (din solid sau lichid); h. Nume diferite pentru același proces; suprapunere considerabilă ca durată; i. Acronime pentru evaluare; vezi textul; j. Priolostigmine bromid

e*Cu toate eforturilefăcute, asemănările și diferențele între toxine, armele chimice și armele biologice sunt greu de sistematizat și, de asemenea, este greu de a se realiza o clasificare a toxinelor pe baza unor delimitări bine stabilite între armele chimice sau biologice. Din punct de vedere clinic acest fapt arc consecințe importante care pot genera măsuri terapeutice inadecvate rezultate din apartenența bivalentă a toxinelor, atât la armele chimice, cât și la cele biologice.*

E. Concluzii

1. Toxinele sunt compuși chimici toxici sintetizați în natură de organisme vii, clasificabile pe baza: greutății moleculare, surselor, țintelor preferate în organismul uman, mecanismul de acțiune (1),
2. Toxinele includ cele mai puternice otrăvuri de pe planetă. Deoarece considerații de producție le transformă în arme, livrarea, stabilitatea în mediul înconjurător și manifestările gazdei impun limite practice pentru uzul toxinelor ca arme de distrugere în masă (1).
3. Toxina Botulinică cu 7 serotipuri (tipul A cel mai toxic pentru om) și Enterotoxina stafilococică B, o toxină care produce mai ales îmbolnăviri, foarte rar decese, (în special la copii) sunt două toxine amenințătoare pe câmpul de luptă și în bioterorism (1). Ricinul și trichothecene mycotoxins, inclusiv T2 mycotoxin, provoacă mai puțină teamă dar au un potențial amenințător important (1).
4. Toxina botulinică este o neurotoxină; Ricinul și micotoxinale inclusiv T2 mycotoxina simt proteine care lezează membrana celulară, iar enterotoxina stafilococică este un superantigen capabil să inducă o activare masivă nespecifică a sistemului imun (1). Manifestările clinice (intoxicațiile) care apar după expunerea la și absorbția (de obicei prin inhalație) a acestor agenți demonstrează capacitatea de a produce tulburări fiziopatologice majore (1).
5. Datorită naturii hibride a toxinelor acestea au fost

considerate când arme chimice, când arme biologice.

6. Caracteristicile generale ale toxinelor par să sublinieze atât similarități cu organismele vii, cât și diferențe față de armele chimice. Examinarea celor trei grupe (arme chimice, toxine, arme biologice) (tabelul 1) pe baza unui număr de caracteristici scoate în evidență similarități și diferențe între toxine, armele chimice și biologice, neconvenționale și nenucleare din categoria armelor de distrugere în masă (1).
7. Pentru perspectiva dezvoltării, cercetării, încheierii de tratate etc. toxinele și armele biologice pot fi abordate împreună, dar pentru învățământul medical, evaluarea cazuisticii, există un avantaj mare în asimilarea tehnicilor pe baza caracteristicilor fizico-chimice ale acestor otrăvuri care nu simt vii, nu se multiplică și nu sunt transmisibile (1).

BIBLIOGRAFIE

1. **LIC James M Madsen, MD, MPH, MC-PS, SUA -** Toxins as Weapons of Mass Destruction Clinics in Laboratory Medicine, vol 21 Number 3 September 2001, p. 593-605.
2. **Franz DR -** Defense against toxin weapons. In Sidell FR, Takafugi **ET,** Franz DR, (eds) Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare (Textbook of Military Medicine Part I) Washington DC, Borden Institute, 1997, pp. 603-619.
3. **L Păun, E Toma -** Diarei acute infecțioase, Ed. Med. București, 1980.
4. **Zllluskas R -** Assesing the threat of bioterrorism; Congresssional testimony by Raymond Ziliuskas, October 20,**1999, US,** House of Representatives. httpy/www.house.gov/reform/ns/press/test3.htm
5. Department 0 the Army NATO Handbook on the Medical of NBS.
6. **Kortepater MG, Parker GW -** Potential biological Weapons threats. Emerg. Infect Dis 5:523-527,1**999.**
7. **Simon JD -** Biological Terrorism Preparing to Meet the Threat JAMA 278:428-430,1997.
8. **Franz DR, Jahrlng PB, Frlelander AM -** Clinical Recognition and management of patients exposed to biological warfare agents **JAMA 278:399411,1997.**
9. **Middlebrook JL, Franz DR -** Botulinum toxins. In Sidell FR, Takafugi **ET,** Franz DR, (eds) Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare (Textbook of Military Medicine Part I) Washington DC, Borden Institute 1997, pp. 643-654.
10. University of Vermont Safety Information Resources, Inc. Toxicology report Botulinum toxin A, 2000, httpy/hazard.com/msds/tox/blq34/q422.html
11. **Ulrich RG, Sidell S, Taylor TJ et al -** Staphylococcal enterotoxin B and related pyogenic toxins. In Sidell FR, Takafugi ET, Franz DR, (eds) Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare (Textbook of Military Medicine, Part I) Washington DC, Borden Institute 1997, pp. 621 -630.
12. University of Vermont: Vermont Safety Information Resources, Inc. Toxicology Report, Staphylococcal Enterotoxin B, 2000, httpy/hazard.com/msds/tox/blq137/q256.html
13. University of Vermont Safety Information Resources, Inc. Toxicology Report, Ricin, 2000, httpy/ hazard.com/msds/tox/blq124Zq822.html
14. Convention on the prohibition of the Development, Production and Stock filing of Bacteriological (biological) and toxin weapons and on their Distruction. Federation of American Scientist, 2000, http:/ Zwww.fas.org/nuke/control/bwc/text/bwc.htm

15. Chemical Weapons Convention Tests of the Chemical Weapons Convention Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons, 2000. http://www.opcw.nl/posthome.htm
16. Chemical WeaponsConvention, Schedule 1 : A List of the Schedule 1 Chemicals. Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons, 2000. httpy/www.opcw.nl/cwc/schedule.htm

Chemical and Biological Weapons Chronology. Federation of American Scientist, 2000. http-//www.opcw.nl/cwc/schedule.htm

Bioregulatorii, arme biologice

Delimitarea noțiunii

Bioregulatorii sunt compuși biologici naturali care reglează diverse procese celulare în organismele vii; sunt produși de organismele vii în cantități mici și asigură homeostazia organismelor care le produc; au structuri diverse și intervin asupra unei game largi de procese fiziologice: tonusul bronhiilor și al vaselor, contracția musculară, frecvența pulsului, presiunea sanghină, temperatura și răspunsul imun (1).

In concentrații mari, modificați ca structură și mod de acțiune, bioregulatorii devin nocivi, provoacă tulburări în funcționarea multor organe și sisteme, caracteristici care le-au sporit potențialul de amenințare și i-au acreditat să fie utilizați pentru scopuri de bioterorism și obiective militare tactice (1).

In tabelul 1 este prezentată clasificarea bioregulatorilor pe grupe și manifestările clinice induse (1).

1. *Cytokinele*

Cytokinele, polipeptide sau glicoproteine cu o greutate moleculară de 30 kd, sunt produse de multe tipuri de celule, inclusiv monocite, macrofage și limfocite activate, celule endoteliale, celule mezoteliale, mezenchimale, celule ale mușchilor netezi, osteoblaste și fibroblaste (1). Deși sunt sintetizate în cantități mici, produc efecte în manieră autocrină și paracrină, ca urmarea activării celulare (1). Dacă sunt elaborate în cantități suficiente ca să poată pătrunde în circulație, produc efecte sistemice, după modelul endocrin (1). Cytokinele secretate se fixează pe receptorii de mare afinitate de pe celulele sensibile, în acest fel activează transducția și transcripția și induc un pattern (1) alterat al expresiei genelor în celulele care răspund (1).

Efectele funcționale ale fiecărei cytokine variază în funcție de natura cytokinei sintetizate; celulele care răspund; timpul de secreție**Tabelul 1**

Bioregulatori

Grupa	**Agentul (bioregulatorul)**	**Manifestările clinice induse**
A. Cytokine	IL-1,TNF-a	Febră, oboseală, letargie, anorexie, cașexie, disfuncție miocardică insuficiență cardiacă
	IL-6	Febră și progresie către șoc
	IL-18	Febră și inflamație
	IFNy	Febră frisoane, anorexie, cașexie, oboseală greață vomă și leucopenie
B. Eicosanoizi	PGD2, LTC4, LTD4, LTE4	Bronhospasm, hipersecreție de mucus bronșic și eozinofilie pulmonară
	LTB4	Neutrofilie
C. Neurotransmițători și hormoni	Catecholamine	Conștient, dispoziție modificată anxietate, hipertensiune, tahicardie și disfuncție sexuală
	Aminoacizi	Tulburări ale capacității de a învăța, memoriei, percepției, sensibilitate la durere
	Neuropeptide	Tulburări ale percepției și de sensibilitate
	Insulina	Hipoglicemie
D. Proteaze plasmatice	Kalikreină, Bradikinină	Hipertensiune, bronhospasm și hipersecreție de mucus bronhial
	Factori tisulari, Trombină	Coagulare diseminată intravasculară și tromboze arteriale

IL = interleukină; TNF = factorul de necroză tumorală; IFN = interferon; PGD = prostaglandina D; LTC = leucotriena C; LTD = leucotriena D; LTE = leucotriena E; LTB = leucotriena B.

al cytokinei; și concentrația cytokinei la nivelul țintei. In general, celulele țintă răspund prin creșterea sau descreșterea proliferării și sunt stimulate să secrete cytokine noi sau alte biomolecule (2,3).

Există mai multe categorii de cytokine: Factorii de dezvoltare (Growth factors: plachetar, epidermal, transforming growth factor, modulate cell proliferation), în timp ce cytokinele proinflamatorii: factorul de necroză tumorală a (TNF a), interleukina 1 [3 (IL-lp), IL-18 și interferonul y (ZFN-y) reprezintă componentele care inițiază prima fază a inflamației (2). Prin contrast chemokinele: IL-8, proteina 1 chemoatractantă monocitară, mobilizează celulele sanghine (neutrofilele și monocytele) la locul inflamațiilor, în timp ce alte cytokine ca: IL-2, IL-4, IL-10 modulează funcția limfocitară (3).Este de notat că interleukinele reprezintă o familie mare de cytokine care, la început, s-a considerat că sunt secretate de celulele hematopoetice și acționează în primul rând pe leucocite, definiție care s-a dovedit în timp că nu este corectă (1).

Numai câteva cytokine sunt considerate că pot avea potențial semnificativ pentru bioterorism (1). Printre acestea sunt: bioregu- latorii de primă fază șipirogenii endogeni: TNF-[3, IL-1, IL-6, IL-18 și IFN-y (4, 5,6) și chemochina IL-8 (7, 8). Mai mult, LTD4 are o abilitate deosebită în a recruta eozinofilele în plămân (17); ea însăși asigură o sursă a sintezei de leucotriene (17). între prostanoizi, Prostaglandina D2 (PGD2) este acreditată cu semnificație clinică din cauză că aceasta evocă hipersensibilitate bronșică și vasodilatație (2,18).

Indiferent de modul lor de acțiune cytokinele proinflamatorii sunt, împreună, capabile să producă boli serioase la om și animal (în experiment). TNF-oc, IL-1 și IFN-y s-au dovedit a fi mediatori ai infecțiilor sistemice, șocului septic, sindromului respirator al adultului, sindromul pulmonar letal produs de Hantavirus (9, 10, 11); mai mult, în unele studii s-au obținut rezultate care susțin că aceste cytokine și IL-6 sunt pirogeni endogeni potenți care pot acționa sinergie (2,4, 5, 6,11).

Cu toate că, fiziopatologia febrei induse de cytokinele proinflamatorii este complexă, secreția de IL-6 și

prostaglandina E2 în creier pare să reprezinte o condiție necesară (5,11); IL-6 pare să joace un rol important în producerea deteriorării cerebrale la bolnavii cu accident cerebral ischemic (12). în final, cytokinele par să joace un rol major în a media evenimentele metabolice asociate cu cașexia, proteoliza musculară și balanța negativă de azot asociată cu sepsisul (4).

2. *Eicosanoizii*

In celulele activate membranele lipidice simt remodelate rapid pentru a produce mediatori lipizi activi biologic (1). Unii dintre acești mediatori sunt metaboliți ai: acidului arahidonic, ai acidului gras polinesaturat la carbonul 20 care este component integral al membranei fosfolipidice. Acești metaboliți sunt denumiți eicosanoizi. După eliberarea acidului arahidonic din membrana fosfolipidică prin acțiunea fosfolipazei (fosfolipaza A2) se sintetizează două clase importante de eicosanoizi (1):

a. Leucotrienii (leucotrienele) și prostanoizii. Acești compuși pot fi sintetizați în plămâni, piele și alte organe (1). Din punctul de vedere al bioterorismului, cel mai important organ este plămânul în care sunt sintetizați eicosanoizii de către macrofagele alveolare, eozinofile și fibroblaste (13,14).
b. Eicosanoizii au o activitate patentă biologic care este considerată de importanță primordială în astm (14,15,16).

Leucotrienele B (LTB4) sunt un chemoatractant pentru leucocite, induc agregarea leucocitară și aderența la endoteliul vascular (1). In contrast, sulfidopeptidele leucotriene (LTC4, LTD4 și LTE4) sunt bronhoconstrictori patenți care, de asemenea, induc secreție mucoasă pe căile aeriene și cresc permeabilitatea vasculară (1).

3. *Neurotransmițătorii și hormonii*

Neurotransmițătorii sunt molecule de mesageri chimici folosite de neuroni pentru a comunica unii cu alții și cu celulele efectoare (1). Acțiunea lor se desfășoară:

a. local pe nervii adiacenți sau celule efectoare în manieră paracrină
b. intră în circulație și acționează asupra celulelor „îndepărtate" în manieră hormonală.

Neurotransmițătorii secretați de veziculele presinaptice, acționează pe receptorii postsinaptici, deschizând canalele ionilor (19). Neurotransmițătorii excitanți induc depolarizarea în timp ce potențialul inhibitor postsinaptic rezultă din hiperpolarizarea sau stabilizarea potențialului

de membrană postsinaptic.

Există mai multe clase de neurotransmițători: amine biogenice inclusiv cathecolamine și serotonina; aminoacizi neurotransmițători: glutamați, aspartatul, glicina; acidul y aminobutiric; și neuropeptide (care sunt clivate din proteine precursoare): neuropeptida y; opioizii; tachykinine; substanța P.

Catecholaminele (epinefrina, norepinefrina, serotonina și dopamina) au un rol esențial în modularea stării de conștiență, stare sufletească, dispoziție, anxietate, motivație, comportament reproductiv, direcționarea atenției, presiunii sanghine, frecvența pulsului și secreția hormonilor (20). Importanța acestor compuși pentru homeostazia neurologică a fost ilustrată în boala Parkinson în care există depleție dopaminică, în corpul striat, ca o consecință a degenerării neuronilor dopaminergicidin substanța neagră (21).

Printre aminoaciziineurotransmițători glutamatul și aspartantul sunt neuroexcitatori, în timp ce acidul y aminobutiric este inhibitor al neurotransmițătorilor. Acești bioregulatori susțin efortul de studiu, memoria și dezvoltarea neurală și sunt implicați în fiziopatologia demenței și alcoolismului cronic (22, 23).

Neuropeptidele au, de asemenea, o multitudine de funcții care sunt considerate importante în medierea cunoașterii, sensibilității și controlul comportamentului sexual (1, 24).

Din punctul de vedere al bioterorismului simt luate în considerare doar epinefrina și insulina. Secreția de epinefrină are influență asupra sistemului cardiovascular: stimulează frecvența pulsului, crește volumul ventricular pe bătaie și rezistența vasculară periferică, deschide canalele de Na+ în nodului sinoatrial (19). Influența sa clinică este importantă în feocromocitom care produce hipertensiune proximală, aritmie ventriculară și cardiopatie (2). Insulina intră în celulă prin transportorii de gluco- ză, prin acțiunea pe receptorii membranei plasmatice stimulează sinteza de glicogen, inhibă fosforilarea glicogenului și amplifică folosirea glucozei, respectiv induce hipoglicemia (1).

4. *Proteazele plasmatice*

a. *Proteazele plasmatice* sunt enzime care afectează interrelațiile sistemelor kinină-coagulare, sunt singurele peptide considerate a avea un rol pertinent în contextul bioterorismului (1). Kalicreinele sunt proteaze specifice

în sistemul kininic care generează (produc) peptide vasoactive din proteinele plasmatice denumite kininogeni (1). Activarea factorului XII al cascadei de coagulare convertește prekalicreina plasmatică în kalicreină activă care, la rândul său, clivează molecula de kininogen cu greutate moleculară mare în nonapeptidă potent vasoactivă.

Kininogenii (1). Kininele, ca bradikinina, acționează prin proteina G cuplată cu receptorii Bi și B2 și induce bronhoconstricția, dilatația musculară și hipotensiunea, creșterea permeabilității vasculare, activitatea chemoatractantă și durerea (a).Cascada coagulării cuprinde o serie de proteine care, odată activate, generează o f ibrină trombin-mediată, cheagul de fibrină, sau disoluția sa ulterioară. Una dintre aceste proteine, factor tisular, este receptorul celular glicoproteic de suprafață pentru proteaza serică, factorul VU care inițiază și propagă activarea cascadei de coagulare prin mecanisme extrinseci și, de asemenea, este exprimat în celulele maligne. Plăcile arteriosclerotice conțin factor tisular cu activitate procoagulantă și în caz de „ruptură - poate produce tromboză. Factorul tisular poate juca un rol cheie în patogenia mai multor dezordini sistemice, inclusiv angina nestabilă, infarctul de miocard, diseminarea coagulată intravascular ă și metastazele tumorale (1).

5. *De ce bioregulatorii induc amenințarea teroristă?*

a. **Factorul secret (clandestin)**

La prima vedere, bioregulatorii nu par a fi agenți convenabili pentru acte de bioterorism, în special când sunt comparați cu amenințătoarea alternativă a microorganismelor cu patogenitate înaltă (bacteriile și virusurile), toxinele microbiene, ale plantelor sau de origine animală (25).

Există însă suficiente argumente pentru a considera bioregulatorii ca amenințări importante atât pentru personalul militar cât și pentru populația civilă (1). Din cauză că bioregulatorii sunt produși naturali și din cauză că manifestările clinice sunt de mică intensitate, aceștia (bioregulatorii) au posibilitatea de a produce leziuni serioase sau moartea, fără a putea fi suspectat un atac terorist. De asemenea, dată fiind diversitatea posibililor agenți bioregulatori, care pot fi folosiți ca să producă teroare în populația civilă detecția lor în mediul înconjurător și la persoanele expuse reprezintă o *încercare descurajantă* (1).

b. Pentru rațiuni similare, mulți agenți nu simt incluși în listele cu standarde militare de amenințare și nu există vaccinuri pentru vaccinarea militarilor sau a populației civile asemănătoare acelora produse pentru microbi (1). Oricum, în clinicile bine dotate există antidoturi pentru neutralizare sau diminuarea tulburărilor produse de acești agenți. în tabelul 2 sunt înscrise avantajele potențiale și limitările bioregulatorilor ca instrumente ale terorii (1).**Rapiditatea de acțiune**

Capacitatea agenților bioregulatori de a produce tulburări biologice în ore sau minute după administrarea parenterală este o altă cauză de îngrijorare (neliniște) întrucât această particularitate poate fi exploatată în mod ilegal pentru a produce asasinate politice. Dozele mari (suprafarmacologice) de epinefrină pot produce spasm coronarian și aritmie cardiacă, hemoragie cerebrală (1). Pentru fiecare dintre bioregulatori se pot contura tulburări sau asocieri de tulburări complexe dacă se recurge la cocktail-uri de bioregulatori (1).

c. **Potențialul de răspândire masivă a efectelor**

Bioregulatorii au potențial să producă un număr enorm de cazuri în populația civilă. Agenții tradiționali ai armelor biologice: Bacillus anthracis, Yersinia pestis sau virusurile pox au potențial replicativ și pot fi răspândiți sub formă de aerosoli. Cu toate că tractusul respirator are un potențial larg de expunere la absorbția moleculelor bioregulatorilor, expunerea prin inhalație nu este o cale favorabilă pentru absorbția multor bioregulatori care pot fi răspândiți mult mai eficient persoanelor susceptibile pe cale orală (ingestia hranei contaminate cu bioregulatori peptide preparate prin inginerie genetică).

Existența obstacolelor în diseminarea bioregulatorilor este o realitate dar și posibilitatea de a le prepara pentru a fi administrate pe cale orală este o alternativă; metodologia pentru atingerea acestor obiective este în curs de codificare și unele rezultate au fost deja

Tabelul 2

Avantajele potențiale și limitările bioregulatorilor ca arme biologice

I *BOU INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM*

Avantaje	**Limitări**
Se pot cumpăra ușor Tulburările clinice sunt nespecifice (cu index scăzut de suspiciune clinică) Debut rapid al acțiunii (ideal pentru asasinate) Nu sunt incluse pe listele standard de amenințare militare Nu există antivaccinuri Potențial pentru răspândire a tulburărilor biologice	Costurile reprezintă o piedică majoră Dacă tulburările clinice au fost recunoscute (diagnosticate) există antidoturi Durată de viață scurtă după răspândirea în atmosferă Mulți bioregulatori nu au valoare strategică Există probleme (dificultăți) pentru transformare în arme „aerosolizare“ Costul de producție prin inginerie genetică este mare

obținute (1). De asemenea, unii bioregulatori pot fi preparați și răspândiți eficient sub formă de aerosoli; acțiunea lor rapidă în minute sau ore - în condiții de conspirativitate - reprezintă un avantaj major.

Obținerea unor bioregulatori sub formă eficientă pentru a expune populația la acțiunea acestora este însă o activitate în desfășurare.

Bioregulatorìi dezvoltă puține manifestări clinice care să sugereze prezența lor.

Datorită diversității și lipsei specificității manifestărilor clinice naturale produse de bioregulatori, caracterizarea unui atac sau război cu bioregulatori întâmpină dificultăți enorme (1). Această apreciere este valabilă mai ales la adresa unor cytokine care induc o simptomatologie asemănătoare gripei (TNF-a, IFN-y, lFN-(3, IL-1, IL-6 și IL-18), simptomatologie care caracterizează manifestările sistemice bacteriene, virale și fungice cu agenții biologici tradiționali implicați în războiul biologic. în același sens este apreciată acțiunea profund hipotensivă a kalikreinelor și bradyki- ninei, care necesită diagnostic diferențial cu șocul hipovolemic, cardiogenic, infecțios etc. (1). Chiar bronhospasmul indus de eicosanoizii aerosolizați poate fi produs de numeroși aeroalergeni și iritanți bronșici (1).

d. **Ușurința de cumpărare și livrare prin poșta, dar marketingul de masă este dificil!**

Spre deosebire de armele (agenții biologici) tradiționale folosite în războiul biologic, care necesită metode riguroase de izolare, cultivare și diseminare, bioregulatorìi stmt compuși cu structură chimică bine definită care pot fi cumpărați cu ușurință din farmacii sau de la companii de biotehnologie și distribuitorii lor (1); aceasta înseamnă că pot fi obținuți ușor (1). Mai mult, aceste substanțe - cytokine, hormoni și neurotransmițători - sunt utilizate curent în laboratoarele de cercetare (1). Posibilitatea ca bioregulatorìi să ajungă în mâinile unor criminali care să îi folosească în scopuri criminale, asasinate provoacă îngrijorare (1) cu toate că prețul acestora este considerabil (1).

e. **Cantități de micrograme de cytokine recombinate și anticorpii**

monoclonali utilizați pentru detecție costă sute de dolari (1) Aceste cheltuieli, împreună cu dificultățile de a utiliza biore- gulatorii ca arme tactice și durata de viață scurtă după răspândirea în mediul înconjurător, ar putea întârzia punerea în practică a utilizării bioregulatorilor ca și compuși de ales în promovarea tul- burărilor social-politice (1).

Perspective de viitor

Este evident că bioregulatorii, ca instrumente ale terorii, reprezintă un potențial important de amenințare pentru populația civilă, diplomați și personalitățile guvernamentale (1).

Cu toate că în mod obișnuit nu par să pună probleme importante tactice pentru structurile militare, bioregulatorii rămân un motiv de îngrijorare pentru militari, datorită faptului că pot fi diseminați „acoperit" și nu alarmează sistemele de detecție a atacurilor și războiului cu arme biologice. Progresele făcute în ingineria genetică oferă soluții pentru prepararea bioregulatorilor cu efect letal (1, 2, 6). Conștientizarea publică cu privire la pericolul potențial reprezentat de bioregulatori, supravegherea atentă de către autoritățile civile și militare ar putea diminua pericolul datorat utilizării Bioregulatorilor ca arme biologice (1).

Aceste mijloace de apărare trebuie suplimentate cu inf ormarea- pregătirea corpului medical pentru recunoașterea și tratamentul persoanelor afectate (1).

BIBLIOGRAFIE

1. **Kagan Eliot** - Bioregulators as instruments of Terror, Clinics in Laboratory Medicine, vol. 21, number 3, sept. 2001, p. 607-615.
2. **Cotran RS, Kunar V, Collins T, Robbins -** Pathologic Basis of Disease, ed. 6, Philadelphia, W.B. Saunders, 1999, pp. 1293-1357.
3. **Husband AJ, Beagley KW, McGhee JR -** Mucosal cytokines. In Ogra **PL,** Mesteeky J, Lamm ME et al (eds): Mucosal Immunology, ed. 2, San Diego Academic Press, 1999, pp. 541-557.
4. **Chang HR, Blstrlan B** - The role of cytokines in the catabolic consequences of infection and injury. JPEN J Parenter Enteral Nutr 22:156-166,1998.
5. **Coceanl F, Akarsu ES** - Prostaglandin E2 in the Pathogenesis of fever. An update Ann NY Acad Sci 856:76-82,1992.
6. Zetterstrôm M, Sundgren-Andersson AK, Ostlund P et al: Delineation of the Proinflamatory Cytokine cascade in fever induction Ann NY Acad Sci 856:48-52,1998.
7. **Hermonet G, Corre I, Llpert E -** Interleukin-8 and other agonist of Gi2 protein; Autocrine, paracrine growth factors for human hematopoetic progenitors acting in synergy with colony

stimulating actors. Leuk Limphoma 38:39-48,2000.

8. **Zeilhofer HU,SchorsW -** Role of interleukin-8 in neutrophil signaling. Curr Opin Hematol 7:178-182,2000.

9. **Cheng XS, Shlmokawa H, Momü H et al -** Role of hyperoxide anion in pathogenesis of cytokine induced myocardial dysfunction in dogs in vivo. Cardiovasc Res **42651 -659,1999.Morl M, Rothman AK, Kurane I et al** - High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal Hantavirus pulmonary syndrome. **J** Infect Dis **7829-34,1997.**
10. **Waage A, Stelnshamm S** - Cytokine Mediators of septic infectious in the normal and granulocytopenic host. Eur J Haematol 50243-249,1993.
11. **Nila N, Castillo J, Devalos Aet al** - Proinflamatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. Stroke 312325-2329,2000.
12. **Koyma S, Sato E, Masubuchl Tet al -** Human lung fibroblasts release chemochinetic activity for monocytes constitutively. Am J Physiol 275; 1223-230,1998.
13. **Left AR -** Role of Leucotrienes in bronchial hyperresponsiveness and cellular responses in airways. Torax 55 (suppl 2) :S32-S37,2000.
14. **An S,Gaetz EJ** - Lipid mediators of hypersensitivity and inflammation. In Middleton **E,** Elis **PG,** Zunginger IW et al (eds), Allergy: Principles and practice, ed. 5, St. Louis, Mosby, 1998, pp. 168-182.
15. **Henderson WR Jr -** Role of Leucotrienes in asthma. Am Allergy Asthma Immunol **72272-278,1994.**
16. **Diamant Z, Hllterman JT, van Renæn EL et al -** The effect of inhalated leucotrienes **D4** and metacholine on sputum cell differentiation in asthma. Am J Crit Care Med 155:1247-1253,1997.
17. **Holgate ST, Twentyman OP, Rafforty P et al** - Primary and secondary effector cells in the pathogenesis of bronchial asthma. Int Arch Allergy Asthma Immunol 82:498-506,1987.
18. **Vander A, Sherman J, Luciano D -** Human physiology. The mechanism of body function, ed. 8, Boston McGraw Hill, 2000.
19. **Raall R, Beckman JP, Bush KW et al -** Peroxinitrite oxidation of sulfhydrils. **J** Biol Chem 266:4244-4250,1991.
20. **De Glrolaml U, Anthony DC, Froseh MP** - The Central Nervous System. In Catran RS, Kumar J, Colins T (eds), Robbins Pathologic Basis of Diseases, ed. 6, Philadelphia WB Saunders, 1999, pp. 1293-1357.
21. **Dodd PR, Beckman AM, Davidson MS et al -** Glutamate mediated transmission of alcohol and alcoholism, Neurochem Int 37:509-533,2000.
22. **Dodd PR, Scott HL, Westphalen Rl -** Excitotoxic mechanisms in the pathogenesis of dementia. Neurochem Int 25203-219,1994.
23. **Anglolos A** - Neuropeptides and sexual behaviour neuroset. Biobehav Rev **26:1127-1142,1999.**
24. **Franz DR, Jahrlng PB, Friedlander AM et al -** Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents, JAMA 278:399-411,1997.

Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD et al - Expression on mouse interleukin-4 by recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcome genetic resistance to mouse pox. J Virology 75:1205-1210,2001.

Bioterorismul

A. Date generale

Armele de distrugere în masă (explozive, nucleare, chimice și biologice) sunt definite prin „consecințele catastrofice" pe care le produc: (morți și răniți) distrugeri materiale, poluarea mediului înconjurător (chimică, nucleară biologică), dezorganizarea social- economică (inclusiv a structurilor de Sănătate Publică și asistența medicală) și inducerea „Terorismului"[3] (convențional, nuclear, chimic, biologic) (1).

Bioterorismul, o componentă a terorismului, este delimitat astfel: folosirea deliberată sau amenințarea cu folosirea agenților biologici (etiologici) ai bolilor infecțioase (virusuri, bacterii, paraziți și fungi) a toxinelor acestora, toxinelor vegetale, bioregulatorilor[4]) pentru a induce și răspândi neliniștea, teama, frica, teroarea sau a intimida o persoană, un grup specific de persoane sau populația unei țări în scopuri religioase, politice, ideologice, financiare sau interese personale (2,3,4, 5).

Bioterorismul, poate fi direcționat de asemenea împotriva șep- telului, a rezervelor de alimente destinate oamenilor și animalelor, a locurilor de preparare și depozitare a hranei și a aprovizionărilor cu apă (6,7).

Cu excepția virusului variolic, agenții biologici (etiologici) ai bolilor infecțioase transmisibile care pot fi utilizați ca arme biologice, există în natură și pot fi „preparați" pentru a fi diseminați (aerosolizați, în special) cu scopul declanșării de cazuri izolate, epidemii, pandemii (8).

3 Producerea efectelor psihologice de masă: neliniște, teamă, frică, teroare, consecință a efectului catastrofic indus de recurgerea la armele de distrugere în masă sau numai al amenințării cu armele biologice (2,3).

4 Compuși organici naturali ai celulelor organismelor vii care reglează diverse procese naturale (citokine, neurotransmițători, eicosanoide, hormoni, enzime proteolitice) (4)

Pentru a amplifica impactul asupra țintelor alese, agenții etiologici ai bolilor infecțioase pot suferi „transformări" prin presiune selectivă asupra reproducerii, recombinare, mutații genetice cu scopul de a spori: virulența, patogenitatea, transmisibilitatea (reducerea dozei minime infectante), diminuarea răspunsului imun la vaccinurile administrate, amplificarea rezistenței la antibiotice (9).

Cu toate că au fost identificate și catalogate peste 1400 de microorganisme, multe sunt inofensive, multe acționează benefic pentru om și numai un număr relativ mic (cca. 200) sunt patogene și pot produce îmbolnăviri severe la persoane imunocompetente, în absența manipulărilor biotehnologice (8). Dintre cele 200 microorganisme patogene numai în jur de 20 pot îndeplini condițiile pentru un potențial agent biologic (infectivitate, virulență, capacitate de a-și menține infectivitatea și virulența pe perioade de timp îndelungat și în condiții de mediu „ostile", ușor de produs și convenabil din punct de vedere financiar, ușor și eficient de răspândit; să-și păstreze viabilitatea, infectivitatea, virulența, după diseminare) (9).

In ciuda acestor condiționări (prezentate doar sintetic) recurgerea la armele biologice rămâne „soluția preferată" de teroriști (individuali, organizații teroriste și chiar state), datorită unor particularități ale armelor biologice și consecințelor majore consecutive utilizării acestora „Bioterorismul" (10).

a. Agenții biologici necesari preparării armelor biologice sunt larg răspândiți în natură în laboratoarele de diagnostic și cercetare medicală.
b. Rezultatele cercetărilor în domeniul biologiei, geneticii, epidemiologiei, microbiologiei facilitează „prepararea" armelor biologice, perfecționarea, stocarea și diseminarea acestora.
c. Tehnologia de preparare a armelor biologice este foarte ușor de asimilat, iar costurile sunt extrem de reduse; mijloacele de răspândire ieftine și ușor de pus în

practică.

d. Atacul cu arme biologice poate fi efectuat „acoperit" iar sesizarea evenimentului „tardivă" (după perioada de incubație).

B. Estimări referitoare la consecințele unui atac ipotetic cu arme biologice asupra populației civile

5g I *BOU INFECŢIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM*

In anul 1970 au fost publicate (11) estimările „Grupului de consultanți al Organizației Mondiale de Sănătate OMS" cu privire la consecințele unui atac cu arme biologice (50 kg. de agent biologic răspândit din avion asupra unui oraș cu o populație de 500.000 de locuitori) (tabelul 1).

In anul 1997 s-au publicat date în legătură cu costurile estimate în cazul unui atac cu aerosoli de Bruceloză asupra unui oraș de 100.000 de locuitori: 447 milioane de dolari SUA și cu aerosoli de Antrax: 20 miliarde de dolari SUA (12).

In anul 2001 au fost publicate rezultatele unui model matematic privind evoluția epidemică a variolei după răspândirea deliberată a virusului variolic, presupunând infectarea inițială a 100 persoane și a altor 3 persoane pentru fiecare „persoană infecțioasă" (13). Prin aplicarea „carantinei" s-ar putea întrerupe transmiterea bolii, dar ar fi necesar să se izoleze zilnic cel puțin 50% dintre cei care prezintă simptome. Vaccinarea ar putea duce la întreruperea epidemiei după 365 zile, de la răspândirea inițială a virusului. Combinarea vaccinării cu carantina ar putea întrerupe epidemia numai dacă procentul de contacți în carantină ar fi de 25% (dintre persoanele cu potențial infecțios) și vaccinarea ar reduce transmiterea cu un procent egal sau mai mare de 33. In acest scenariu ar apărea în total4200 de cazuri de variolă și ar fi necesare 365 de zile pentru a întrerupe epidemia.

Media „istorică" de doze de vaccin necesar pentru fiecare caz de variolă este apreciată la 2155 doze, ceea ce înseamnă că ar fi necesare 40 milioane de doze de vaccin antivariolic ca măsură de prevedere în cazul unui atac terorist cu virusul variolei (9).

Evaluările consecințelor singurului atac cu arme biologice efectuat în secolul XXI „Anthrax attack 2001 USA" nu au fost încă publicate.

Tabelul 1

Numărul de cazuri „estimate* să apară în cursul unui „atac ipotetic* cu arme biologice asupra unui oraș cu 500.000 de locuitori*

5g I *BOU INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM*

Agent	**Aria de răspândire**	**Decese**	**îmbolnăvii**
Febra văii Rift	1	400	35.000
Encefalita de căpușe	1	9.500	35.000
Tyfos	5	19.000	85.000
Bruceloză	10	500	100.000
Febră Q	>20	150	125.000
Tularemie	>20	30.000	125.000
Antrax	>20	95.000	125.000

* In acest model, au fost răspândite, dintr-un avion 50 kg. de agent, de-a lungul unei linii de 2 km deasupra orașului

Eforturile de pregătire a „Răspunsului și ripostei în caz de atac cu arme biologice din SUA" așa cum sunt oglindite în publicațiile medicale de toate specialitățile în SUA susțin importanța majoră pe care populația și structurile de Sănătate Publică și de Asistență Medicală civile și militare o acordă Războiului biologic și Bioterorismului.

După „Anthrax Atack 2001" atacul biologic terorist a devenit o realitate; amenințările cu repetarea fac parte din știrile media cotidiene. Atacul biologic terorist, îndeosebi cel „acoperit" poate apărea „oriunde și oricând" (3). „întrucât Armele Biologice sunt: invizibile fără miros, fără gust, nimeni nu poate să sesizeze faptul că un atac biologic terorist este în desfășurare." Datorită intervalului între declanșarea atacului și apariția primelor semne clinice și epidemiologice - incubația - teroriștii implicați pot să se retragă după declanșarea atacului. Din acest motiv C.D.C. (Center for Infectious Disease and Prevention) Atlanta, Georgia SUA a înființat un „serviciu special" care se preocupă de „culegerea de informații" referitoare la eventualitatea unui „Atac Biologic Terorist" (11,21).

C. Bioterorismul în secolul XX

Este sigur că armele biologice reprezintă o amenințare atât din partea unor state, cât și din partea unor organizații teroriste (18).

In anul 1972 a fost semnată „Convenția asupra armelor biologice" de către o sută patruzeci de națiuni. Semnatarii se angajau că: nu vor dezvolta, produce, stoca, achiziționa, agenți biologici sau mijloace de diseminare (14). în ciuda semnării acestei convenții, armele biologice au continuat să se mențină în actualitate (15).

în anul 1978 Gheorghi Markov (dizident bulgar) a fost asasinat în Londra, Anglia, de către un agent secret (15).

în anul 1979 au murit cel puțin 66 de persoane într-un „accident" cu aerosoli de Bacillus anfhracis produs la o

uzină de arme biologice în localitatea Sverdlodsk (Ekaterinemburg), Rusia (16).

în anul 1991 în Irak s-au transformat în arme, agenții biologici ai antraxului, toxinei botulinice și a aflatoxinei (15). Această problemă este în prezent de actualitate internațională.

în anul 1995 cel puțin 17 țări (incluzând mai multe semnatare ale Convenției din anul 1972 asupra armelor biologice) posedau arme biologice (17).In anul 1995, Cultul Shinrikyo, care a diseminat gazul Sarin (cu acțiune pe sistemul nervos) în metroul din Tokyo, a fost depistat că posedă instalații rudimentare pentru un program de arme biologice (antrax, botulism, Febra Q) (18).

Vulnerabilitatea populației civile la armele biologice a fost probată în SUA în cursul atacului biologic cu Salmonella Tiphy Murium cu care s-a infectat salata dintr-un bar din Oregon de către membrii cultul Rajneskea în anul 1984 (7).

Teroriștii pot recurge la armele biologice și pot ucide multe persoane pentru a crea o criză fără precedent deopotrivă medicală, politică și socială (15, 20).

BIBLIOGRAFIE

1. **Anthony G MacIntere, MD; Lt ColGeorge W Christopher USAF, MC et al -** Weapons of Mass Destruction Events With Contaminated Casualties, JAMA, 2000,283:242-249.
2. **Ltdnlck Jim -** What is Bioterorism? Definition of Bioterorism Compright 2000, AZ. Department of Health Services Last Modified on March 2001, ADHS Webmaster httpy/www.state.az.us/plVedc/edrp/essbthistor.htm

3.**Vastag Brian Expert -** Urge Bioterorism Readines Biodefense, Q, 2000, p.1 -10.

4. **Kagan E-**Bioregulators as instruments of terror. Clinics in Laboratory Medicine. 21 (3):607-618,1 X- X, 2001, Sept.

5.**LTC George W Christopher, USAF, MC; LTC Theodore J Cleslak, MC, USA, MAJ Julie A Pavlln**

MC, USA; Col. Edward Mfltzen, Jr, MC, SUA - Biological Warfare A Historical Perspective. JAMA, August, 1997, Vol. 278, p. 412417.

6. **Shellle A Kalavlc, DMD, MPA, Akiko Kimura MD; Shauna L Simons; Laurence Slutsher MD, MPH; Suzanne Bardh, PhD; Charles E Haley MD, MS -** An Outbreak of Shigella disenteriae Type 2 Among Laboratory Workers Due To International Food Contamination. JAMA, August6,1997, Vol. 278, No.5 p. 396-398.
7. **Thomas J Tòròk, MD, Robert V Tanxe, MD, MPH, Robert P Wise MD, MPH, John R, U vengood MD, Robert Sokolow, Steven Mauvais, Kristine A. Blrkness, Mchael RS Keels, PhD, MPA, John M.Horan**

MD, Laurence R Foster, MD, MPH - A large Community autbreaks of Salmonellosis Caused by International Contamination of Resstoumut Said Bars. JAMA August 6,1997, Vol. 278, Nr. 5, p. 389-395.

8. **CDR Allien M Marty, MD, MC, USN -** History of the development and use of Biological Weapons Clinics in Laboratory Medicine, Vol. 21, Nr. 3, September 2001, pag. 421435.
9. **Boyle RE -** Biological Warfare: A Historical perspective Contract LG-1**597** Report. Livermase CA, Sandia National Laboratories 1998 (citat de 8).
10. **Richard Danzig -** Why Should we be Concerned About Biological Warfare? JAMA August **6,**1997, Vol. 278, Nr. 5, pag. 431432.
11. **WHO Group of Consultants -** Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva Switzerland: World Health Organization, 1970:72-99.
12. **Kaufmann AF Meltzer Ml, Schmid GP -** The economic impact a bioterorist attack: are

prevention and postattach intervention program justifient? Emerg. Infect. Dis. 1997; 3,1 -5.

13. **Meltzen Ml, Damon I, Le Due JW, Millar JD-**Modeling potential responses to Smallpox as a terrorist Weapon. Emerg. Infect.Dis. 7(6) : 995-69,2001 Nov, Dec.
14. Arms Control and Desarmament Ageney Signatories and Ratifications of the Biological and toxine Weapons Conventions. Availlable at: httpy/www.^imson.orgiewebwesig.htm Accessed February 24,1997.
15. MAJ Thomas Me Govern, M.C. USA; Lt. Col. George W. Christopher, M.C, USAF; Eelward M. Eitzen, M.C. SUA-Cutaneus Manifestations of Biological Warfare and Related Threat Agents Areh.Dermato., Vol.135,March 1999,311-322.
16. **Meselson MGulomln J, UnghlonesMetal -** The Swerdlovsk antrax out break of 1979, Science, **1994;** 266:1202-1208.
17. **Cole LA -** The Specter of biological Weapons. Sci. **Am. 1996; 275:60-65.**
18. **Franz DR, Jahrhlng PB, Friedlander AM et al**-Clinical Recocognition and Management of patients expossed to biologieal Warfare agents. JAMA, 1997; 278:399-411.
19. **Garberdlng Louise Julie, Hughes M James, Koplan P Jeffrey -** Bioterrorism Preparedness and Response Clinicians and Public Health Agencies as Essential Parteners JAMA, February 20,2002, Vol. 287, Nr.7,p. 898-900.

Pamela Hunter - Medical Writer European Symposium on Bioterrorism, June 2002, Stockholm Bioterrorism - Are we Prepared? Gsomid, News 2,2002,1,25-29.

Agroterorismul

A. Date generale

In ultimul timp publicul a primit o avalanșă de informații pertinente, dar și mai puțin corecte, cu privire la armele de distrugere în masă, terorismul biologic, crimele biologice precum și războiul biologic (1).

Folosirea acestor „mijloace de luptă" implică populația civilă, personalul militar, infrastructura națională, inclusiv serviciile financiare, rețeaua de computere, sistemul transporturilor și aprovizionarea cu apă (2, 3).

Agricultura este expusă la acțiunile terorismului biologic - crimele biologice și războiul biologic - care atacă structurile sale de bază:

1. Gospodăriile (fermele) individualizate, șeptelul (comute oi și cabaline), păsările și peștele.
2. Recoltele din zonele de cultură: grânele, pădurile, fructele și legumele.
3. Hrana pregătită
4. Depozitele agricole

în tabelul 1 simt înscrise evenimente asociate cu războiul biologic care au avut loc în secolul douăzeci și care au avut ca obiectiv șeptelul.

Pe lângă bolile care implică animalele trebuie luați în considerație și agenții biologici care acționează asupra plantelor:

- Colletotrichum coffeanum varvirulans
- Dothistroma pinius
- Erwinia amylovora
- Ralstonia solanacearum
- Puccinia graminis
- Sugurcane Fiji Disease virus
- Tilletia Indica
- Xanthomonas albilineans
- Xanthomonas campestris pv citri
- Sclerotinia sclerotiorum
- Peronospora hyoscyami de Bari f. sp. Tabacina (Adam)

skalicky

- Claviceps purpurea

In tabelul 1 sunt incluse incidente în care țintele au fost animalele și agenții biologici implicați în bolile produse (1, 5).

Tabelul 1

Date cronologice privind incidentele (cunoscute) în care animalele au fost țintele pentru terorismul biologic

Data	**Locul**	**Operatorul**	**Obiectivul**	**Agentul utilizat**	**Tipul de incident, rezultate**
1915-1916	Maryland Virginia și New- York	Agenți germani	Caii și catârii	Antrax și Morvă	BW; succes posibil
1915-1916	România	Agenți germani	Caii, oile, alte componente ale șeptelului	Morvă	BW; succes posibil
1915-1919	Spania	Agenți germani	Caii și cornute	Antrax și Morvă	BW; rezultat necunoscut
1916	Norvegia	Agenți germani	Reni și cornute	Antrax și Morvă	BW; rezultat necunoscut
1916-1917	Argentina	Agenți germani	Cai, catâri, cornute?	Antrax și Morvă	BW; succes posibil
1917	Franța	Agenți germani	Cai	Morvă	BT; succes necunoscut
1952	Kenya	Luptători pentru libertate Mau-Mau	Cornute	Toxine de plante (lapte de plante african)	BT; succes
1978-1980	Rod he zia	Forțele de securitate rodheziene	Cornute	Antrax	BW; succes
1982-1984	Afganistan	Militari sovietici	Cai	Morvă	BW; succes necunoscut
1997	Noua Zee landă	Fermierii neo-zeelandezi	Iepuri sălbatici	Boală hemcragică virală	BC; succes

BT = Terorism biologic; BC = crimă biologică; BW = război biologic

C. Lista agenților etiologici ai bolilor care apar la animale

Lista A a bolilor care apar la animale a Oficiului Internațional de Epizootii include agenți biologici (etiologici) care provoacă boli la animale, dotați cu infecțiozitate înaltă, capabili să depășească rapid frontierele, să se răspândească pe arii largi, cu un potențial patogenic foarte important, cu pierderi economice catastrofale și tulburări sociale (1).

Lista completă a bolilor animalelor include:

- Boala piciorului și a gurii;
- Stomatita veziculară;
- Boala veziculară a porcului;
- Molima bovină;
- Molima rumegătoarelor mici;
- Pleuropneumonia bovină contagioasă;
- Boala cutanată cu „cocoloașe";
- Febra văii Rift;
- Limbă albastră;
- Boala pox a oilor și caprelor;
- Boala calului african;
- Boala porcului african;
- Febra clasică a porcului;
- Pesta păsărilor;
- Boala New-Castle.

Terrace M. Wilson (1) se concentrează asupra a patru dintre cei mai importanți agenți biologici (etiologici) și a bolilor animalelor cărora le face o prezentare exhaustivă:

1. boala piciorului și a gurii;
2. gripa aviară;
3. holera porcină;
4. boala New-Castle.

Ținând seama de faptul că lucrarea elaborată de noi se concentrează în principal pe aspectele armelor biologice umane, vom aborda numai aspectele comune, esențiale, ale celor patru boli principale ale animalelor, așa cum au

fost selectate de Terrace M. Wilson în lucrarea citată (1).

1. *Boala piciorului și a gurii*

Definiție: Boala piciorului și a gurii este o boală virală veziculară cu contagiozitate mare în primul rând a animalelor cu copita despicată inclusiv domestice (comute, porci, oi, capre și bivoli), sălbatice, și animalele din grădinile zoologice. Boala „mână, picior, gură" umană este o entitate diferită, determinată de un virus diferit (1). Animalele prezintă, febră și vezicule în gură, bot, picioare, testicule și vulvă (1). Aceste manifestări sunt dependente de tipul de virus implicat. Boala gură-picior este cea mai contagioasă boală a animalelor și cea mai amenințătoare pentru industria șeptehilui (6,7).

Etiologie. Virusul bolii picior-gură face parte din genul Aphthovirus.

Gazdele rezervor principale sunt reprezentate de comute și porci dar pot afecta orice animal cu copita despicată (1,6, 7, 8).

Distribuția geografică: în toată lumea; endemii în Asia, Africa și Orientul Apropiat. Epidemii recente: Taiwan (1997); Koreea de Sud (2000), Japonia (2000), Marea Britanie (2001).

Epidemiologie. Transmiterea infecției se face pe cale directă și indirectă (picături); vectori animați (oameni și animale) și vectori inanimați (vehicule și altele) (1). Răspândirea aeriană în condiții favorabile poate apărea și poate fi extensivă (1) până la 60 km pe pământ și 300 km pe apă (1), în special dacă vântul este slab și umiditatea peste 60% (1). La rumegătoare calea de infecție cea mai importantă este cea respiratorie; la porc - calea orală și respiratorie (1).

Incubația 2-14 zile.

Semnele clinice variază în funcție de sușa de virus, specia și vârsta animalului; cantitatea de virus la care a fost expus; starea imunologică (1).

Morbiditatea și mortalitatea este dependentă de specie, dar variază cu sușa de virus, vârsta și caracteristicile epidemiologice ale epidemiei (1). Mortalitatea la noi-

născuți poate fi foarte mare, aproape de 100%. Măsurile de control și eradicare inclusiv vaccinarea variază de la țară la țară (1).

Implicațiile pentru Sănătatea Publică. Din anul 1921 au fost raportate peste 40 informații în legătură cu infecții umane (7,8). Infecția la om este rară, motiv pentru care Organizația Mondială a Sănătății (OMS) nu o consideră o zoonoză importantă (1). Multe infecții au fost contractate de către personalul de laborator (1).Boala nu trebuie confundată cu boala: mână, picior, gură care se dezvoltă la om, cunoscută și sub numele de stomatită veziculară cu exantem (1) și este produsă de enterovirusuri, în special de virusurile coxsackie Alb, dar și de A5, A7, A9, AIO, B2, B5 și enterovirusul 71. Copiii infectați au leziuni faringiene, bucale, febră până la 39°C, vezicule pe gură și la mai mult de 75% din cazuri vezicule moi pe mâini și picioare (1). Leziunile cutanate în boala mână, picior, gură: papule și vezicule cu conținut clar cu o zonă inflamatorie în jur. Organele de Sănătate Publică trebuie să-și asigure elemente epidemiologice și clinice pentru diagnosticul diferențial între aceste două boli.

2. *Gripa aviară*

Definiție. Gripa aviară este o infecție virală a păsărilor, variabilă clinic, care poate evolua ca infecții subclinice, boală respiratorie și evoluții fulminante mortale la păsări (1). Deopotrivă păsările domestice și sălbatice sunt susceptibile la infecții. In final, dinamica epizootiilor și expresia clinică a bolii depind de sușa de virus, specia gazdei, vârsta și factorii de mediu (1).

Agentul etiologic face parte din familia Orthomixoviridae, genul Influenza virus A.

Gazda este reprezentată de un spectru larg de mamaliene, inclusiv omul pentru tipul A al virusului gripal care însă are o mare capacitate de adaptare la fiecare gazdă (1).

Virusul gripal tip A a fost izolat de la numeroase păsări domestice dar mai ales de la păsări sălbatice (1).

Fiecare virus pare să posede capacitatea limitată de a se adapta la gazde în așa fel că transmiterea interspecii, păsări și animale, este un eveniment rar (9).

Distribuția geografică este generală pe glob.

Transmiterea infecției la păsările domestice are ca sursă: 1 alte specii de păsări domestice; 2 păsări sălbatice; 3 păsări exotice captive; 4 alte animale; primele două sunt considerate cele mai importante surse de infecție (1). Gazdele infectate pot răspândi virusul gripal prin secrețiile conjunctivale, respiratorii și fecale (1) asigurând infectarea gazdelor susceptibile prin contact direct, aerosoli sau răspândirea mecanică prin corpuri infectate cu secrețiile corpului (1).

Perioada de incubație: între câteva ore și mai multe zile în funcție de unii factori ai gazdei, calea de infecție, mărimea inoculului, tipul de virus și abilitatea de a depista manifestările clinice (1).

Semnele clinice: infecția cu virusul gripal la mamaliene și la oameni este clinic manifestă prin semne respiratorii, infecțiile la speciile aviare, în special la păsările domestice, produce manifestări variate, de la sindroame subclinice la constituirea rapidă a bolii sistemice fatale (1).

Morbiditatea și mortalitatea se cifrează la >50% dintre păsările infectate în funcție de vârstă, nutriție, densitatea în locurile de creștere a păsărilor, temperatură și umiditate (1).

Implicațiile pentru sănătatea publică. Transmiterea infecției virale cu virusul A aviar la mamaliene este un eveniment foarte rar, dar transmiterea de la păsări la om a H5N1 și H9N2 provoacă temeri justificate cu privire la riscul potențial ca aceste virusuri să interfereze cu sănătatea umană (vezi pag. 281).

Virusurile, care au provocat pandemiile anterioare, inclusiv gripa spaniolă în 1918, gripa asiatică 1957 și gripa Hong Kong 1968, s-a demonstrat a fi virusuri hibride ce conțineau tablouri genomice caracteristice ale percursorilor avian, mamalian și uman (10).

Este important de reținut că mulți dintre specialiști apreciază că gripa care nu este inclusă în lista C DC poate deveni unul dintre cele mai mari pericole. Dacă un virus cu virulența celui care a cauzat pandemia din 1918-1919

apare, chiar fără ajutorul teroriștilor, rezultatul ar putea fi de departe mai rău decât acela produs de mulți agenți convenționali considerați arme biologice.

3. *Febra clasică a porcului (holera porcină)*

Definiție. Febra clasică a porcului denumită și holeră porcină, mai rar denumită pesta porcului, este o boală virală a porcului foarte contagioasă produsă de un Pestivirus înrudit cu virusul diareii bovine (1). Virulența variază de la medie la severă; multe epidemii sunt produse de virusuri moderat virulente (1); virusul foarte virulent clasic este mai puțin întâlnit în prezent. Boala înalt virulentă clasică prezintă următoarele semne clinice: febră mare, letargie extremă, hemoragii în numeroase organe, semne neurologice și mortalitate mare (1). Boala moderat virulentă prezintă: febră înaltă, letargie medie, hemoragii medii în organele limfoide și mortalitate scăzută (1). Porcii recuperați pot evolua cu semne de boală cronică, febră intermitentă și cu performanțe reproductive reduse (1).

Virusul febrei porcine clasice face parte din Flaviviridae, genul Pestivirus (1).

Gazdele: porcii, vierii.

Distribuția geografică generală cu excepția Americii de Nord și Australiei (1). Implicațiile pentru Sănătatea Publică: oamenii sunt susceptibili la infecție. Controlul și eradicarea sunt vitale pentru rațiuni economice (1). Vaccinarea este folosită în multe țări pentru a controla epidemiile și în programele de reducere a epidemiilor până la nivelul în care măsurile de eradicare pot fi efective (1).

4. *Boala New-Castle*

Definiția: Boala New-Castle este foarte importantă pentru păsări și alte specii aviare (1). Pe lângă speciile aviare domestice, virusul New-Castle infectează încă 236 specii de păsări de pe toate continentele, inclusiv Antarctica (1). Evoluția infecției este variabilă, de la epidemii produse de virusul New-Castle cu mortalitate mare la boala respiratorie medie sau în unele cazuri la infecții inaparente (1).

Implicațiile pentru Sănătate Publică. La persoanele implicate în vaccinarea păsărilor poate apărea o conjunctivită tranzitorie (1). Conjunctivita poate apărea și la persoanele care lucrează în laborator fără protecție.

Incubația durează 1-2 zile; recuperarea se face într-o săptămână în majoritatea cazurilor.

Virulența pentru păsări a unor virusuri New-Castle utilizate în terapia cancerului nu este cunoscută.

Cele patru boli emergente ale animalelor (boala picior-gură; gripa aviană; holera porcului și boala New-Castle) și alte boli emergente recente ale animalelor (encefalopatia spongioasă bovină în Regatul Unit; CSF în Regatul Unit și țările de Jos; virusul Nipah în Malaiezia; și boala picior-gură în Taiwan, Japonia, Coreea de Sud și Marea Britanie) au provocat pierderi economice foarte importante care se cifrează la miliarde de dolari (3, 4, 5).

La pierderi trebuie adăugat sau chiar considerat prioritar pentru patologia umană „uriașul potențial biologic" reprezentat de agenții biologici veterinari și, de asemenea, ai plantelor.

D. Deosebirile între epidemiile naturale și cele „intenționale" la animale

Descifrarea practică a deosebirilor între un atac biologic intenționat și unul natural este destul de dificilă întrucât nu există caracteristici esențiale care să tranșeze apartenența unei izbucniri epidemice teroriste în agricultură față de una naturală (13).

Asocierea mai multor particularități epidemiologice este capabilă să ofere suport pentru o astfel de diferențiere.

Configurația și magnitudinea curbei epidemice în cazul unui atac biologic (intenționat) reprezintă „un punct cardinal" față de propagarea unei surse infecțioase cu un relativ număr mare de cazuri (1).

O prezentare clinică neobișnuită, o cale atipică de transmitere a infecției, poate constitui o probă legală (1).

Apariția printre animale a antraxului inhalațional, foarte rar întâlnit în evoluțiile determinate natural, poate servi ca un „eveniment sentinelă" (1) chiar pentru un atac prin aerosoli asupra populației umane sau animale (1). De asemenea, izolarea unui agent biologic neobișnuit sau cu rezistență la antibiotice neobișnuită, poate ajuta la

clasificarea originii unei astfel de îmbolnăviri.

Alte informații cu potențial de diferențiere sunt:

1. evoluția geografică sau sezonieră a epidemiei;
2. potențialul zoonotic;
3. impactul economic;
4. nivelul morbidității și mortalității;
5. concurența între amenințări și păcăleli (14,15).

Diferențierea între o epidemie naturală și o alta „intenționalã" rămâne o activitate dificilă; de exemplu: în anul 1999 a evoluat în SUA (New-York) o epidemic la animale cu virus West-Nilc; în ciuda desfășurării unor investigații epidemiologice extensive, căile de introducere a infecției au rămas necunoscute (1).

în conformitate cu informațiile actuale se apreciază că în ultimii 100 de ani au existat douăsprezece evenimente în care a fost implicată introducerea intenționată de agenți microbiologici în șeptel și populația animală (16).

BOU INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM

Utilizarea criminală și teroristă a chimicalelor împotriva animalelor și produselor agricole a fost mult mai comună (4).în condițiile noii ordini politice, economice și militare mondiale trebuie să se mențină o atitudine vigilentă (1). Schema pentru această vigilență trebuie să cuprindă:

1. sistem informațional „sensibil", performant pentru necesitățile din agricultură;
2. sistem de diagnostic și supraveghere a bolilor din agricultură (1).

BIBLIOGRAFIE

1. **Wilson M Terrace, DMV, PhD, Dipl, ACVP, Grog A Douglas, DVM, PhD, King J Daniel, DVM, PhD, Noah L Donald, DVM, MPH, Perkins Leigh E Laura, DVM, Swayne E David, DVM, MS, PhD, and toskeep II William DVM**-Agroterrorism, Biological Crimes, Biowarfare Targeting Animal Agriculture. The Clinical, Pathologic, Diagnostic, and Epidemiologic Features of Some Important Animal Diseases.
2. **Frazier TW, RIcardson DC -** Food and Agriculture Security. Ann NY Acad Sci. 894:1 -233 **1999.**
3. **Parker SH -** Agriculture Bioterrorism: Framina a Federal Response (Thesis). Washington, National Defense University, 200.
4. **Wilson TM, Logan-Henfrey L, Weller Ret al -** Agroterrorism, biological crimes, and biological warfare targeting animal agriculture. In Brown C, Bolin C, (eds): Emerging Disease of Animals Washington ASH Press, 2000, pp. 114-124.
5. **Chalk P -** The Political Terrorist Threat to Agriculture and Livestock. Rand Corporation. DRP **2178-** DSD. Washington, DC, National Defense Institute 1999.
6. **Anonymous**-Foot and mouth Disease. In The Manual of Standardization for Diagnostic Tests and vaccines. International Animal Health Code, Paris, France, 2000.
7. **Gerrlng WA, Forman AJ, Nunn MJ -** Exotic Diseases of Animals, Canbera, Australia, Australian Government Publishing
8. **Anonymous -** Foot-and-Mouth Diseases. Richmond VA, United States Animal Health Association, **1998, p. 461.**
9. **Swayne DE -** Understanding the ecology, and epidemiology of avian influenza viruses: Implications for zoonotic potential. In Brown C Bolin C (eds), Emerging Disease of Animals. Washington DC, ASH, 2000, pp. 101-130.
10. **Webster RG, Sharp GB, Clas EC -** Interspecies transmission of influenza viruses. Am **J** Respir Critic Care Med 152:525-530,1995
11. **Pamela Hunter -** Bioterrorism - Are we prepared? European Symposium on Bioterrorism, June 2002, Stockholm ESCHID NEWS2,2002, p. 25-27.
12. **Slnkovlcz JG, Horvath JC -** New Castle Disease virus (NDV) Brief history of his oncolitic strain J Chim Virol 16:1-15,2000
13. **Ashford DA, Gomez TM, Noah DL et al -** Biological terrorism and veterinary medicine in the United States, J Am Vet Med Assoc 217664-667,2000.
14. **Noah DL, Sobel AL, Ostroff SM et al -** Biological Warfare Training; Infectious Diseases outbreak differentiation, Criteria Mil Med 163:198-200,1998.
15. **Pavlln** JA-Epydemiology of Bioterrorism Emerg Infect Dis 5:528-530,**1999.**
16. **King DJ, Seal BS -** Biological and molecular caracterization of New-Castle Disease virus (NDV fild isolates with comparison to reference NDV strain. Avian Disease **42:507-516,1998.**

ISTORICUL ARMELOR BIOLOGICE

Retrospectiva istorică a oricărui fenomen social-

economic, militar, biologic este generatoare de informații privind succesiunea în timp a „detaliilor" care caracterizează domeniul abordat; de la această apreciere nu face excepție Războiul biologic și bioterorismul.

Utilizarea deliberată a microorganismelor și a toxinelor (animale și vegetale) ca arme a fost implementată repetat de-a lungul istoriei. In mod regretabil oamenii au folosit tehnologiile de care dispuneau, atât în scopuri benefice, dar și pentru a transforma în arme agenții biologici și toxinele biologice; toxina botulinică și ricinul au fost precedate de utilizarea curarei (1).

în tabelul 1 simt prezentate date istorice privind războaie biologice naturale (epidemii naturale) (la).

Tabelul 1

„Războaie biologice naturale' (Epidemii naturale) (lai

524-602	Pestă bubonică	Pandemie cu durata de 60 ani 100 milioane morți
1347-1352	Pestă bubonică	25 milioane morți
1665-1666	Pestă bubonică	1,2 milioane morți
1918-1919	Gripă spaniolă	21 milioane morți
1957	Gripă asiatică	5 mii morți
1960's	Gripă asiatică	Mortalitate minimă
1970-1980	Gripă	îmbolnăviri semnificative; mai multe tipuri. Fatalitate minimă.
1990 (anii)	Antrax Holeră Febră hemoragică Pestă Virusul Ebola Febră galbenă Febră Lassa HIV Hantavirus Febra văii Rift	Boală medie severă. Boală veche Boală nouă Rezistență nouă

BOU INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM

încă din antichitate au fost folosite „vehicule infectate" (obiecte de uz curent) capabile să transmită agenții etiologici ai bolilor infecțioase (1) (tabelele *1,* 2).

Cu toate dificultățile punerii în practică a atacului cu arme biologice, în decursul istoriei, a existat un interes continuu pentru dezvoltarea armelor biologice și este probabil ca acest interes să persiste (1) (tabelul 3).

Au existat controverse asupra „adevărului" cu privire la dimensiunea armelor biologice sau succesiunea evenimentelor legate de „programele agresive de producere și experimentare" efectuate pentru a testa viabilitatea și eficiența acestora (2,3,4); după multe ezitări s-a ajuns chiar la adoptarea unor convenții internaționale cu privire la limitarea și apoi distrugerea armelor biologice (1).

Tabelul 2

Istoricul apariției agenților etiologici (la)

Secolul	**Agentul patogen major**
Unsprezece	Ergotism. Ergotoxină
Doisprezece	Variolă-Virusul
Treisprezece	Lepră -M. Leprae
Paisprezece	Pestă-J.Pestis
Cincisprezece	Sifilis-Spirocheta Palida
Șaisprezece	Dizenteria-Dizenterie Sp.
Șaptesprezece	T uberculoză-M.T uberculosis
Optsprezece	Holera-Vibrio Cholerae
Douăzeci	HIV-SIDA

Tabelul 3

Influența bolilor asupra războaielor (1a)

Războiul peloponez	Sparta, ajutată de Pesta ateniană a învins Atena
Cruciații	Decimați de “cauze necunoscute" la intervale variate
Războiul de 100 de ani	Pesta, în secolul 15, cu multe cazuri
Războiul de 30 de ani	Morțile prin boală au fost mai numeroase decât în bătălii
Războaiele napoliene	Sute de mii de decese prin diferite boli
Războiul Crimeii	200.000 decese prin: holeră, febră tifoidă, dizenterie, tifos, scorbut malarie
Războiul Burilor	14.000 de morți prin boală

Primul război mondial	50.000 de morți prin îmbolnăviri diferite
Al doilea război mondial	61.000 de morți; îmbolnăviri diferite
Războiul Corean	Cazuri de boală și fatalitate minimă
Războiul Vietnamez	Număr redus de boli, fatalitate minimă
Războiul din Golf	Număr redus de boli, fatalitate minimă

Evenimentele care au urmat atacului din 11 Noiembrie 2001 asupra SUA „diseminarea prin poștă a sporilor de Bacillus Anthracis" ca și „înregistrarea cazurilor clinice rezultate" risipesc orice speranță cu privire la eliminarea prin consens, în această etapă, a riscului utilizării armelor biologice de către agenții bioterorismului internațional (indivizi, organizații, state efectiv implicate sau susținătoare ale bioterorismului).

A. începuturile (consemnate istoric) Războiului Biologic și Bioterorismului

Utilizarea pentru prima dată a armelor biologice este localizată în timp în secolul al 6-lea înainte de Cristos (1) Asirienii „au otrăvit" trupele inamice cu „rachiu de secară" (2). In anul 400 arcașii Scyți au folosit în luptă săgeți înmuiate în sângele și resturile cadavrelor în descompunere de pe câmpurile de bătălie (2).

Intre anii 1346-1347 a evoluat o epidemie de pestă printre trupele tătare care asediau orașul Kaffa (Feodorsia) din Crimeea (1, 2). Tătarii, se spune, au catapultat cadavre ale decedaților de pestă bubonică peste zidurile orașului Kaffa pentru a infecta pe cei asediați (1, 2). Epidemia de pestă care a urmat (în Kaffa) i-a determinat pe apărătorii orașului să se predea (2).

Unii istorici consideră acest eveniment epidemiologie drept generator al epidemiei de pestă care a evoluat în Europa medievală (în care au pierit 25 milioane persoane).

Alții susțin că episodul epidemiologie din orașul Kaffa (Crimeea) nu poate fi atribuit în totalitate catapultării cadavrelor bolnavilor de pestă bubonică decedați și că o epidemie de pestă ar fi putut evolua independent în interiorul orașului Kaffa (1). Mai important de reținut este ruta vapoarelor (care adăposteau rozătoare și vectori care transmit pesta - puricii) cu refugiați: Constantinople, Genova, Veneția și alte porturi mediteraneene, contribuind la dezvoltarea celei de a doua epidemii de pestă (5). Se susține, de asemenea, că trupele ruse au recurs la un procedeu similar împotriva Suedezilor în anul 1710 (1,2).

In anul 1495 spaniolii au infectat vinul francez cu sânge de la bolnavii de pestă (2). La mijlocul anilor 1600 un

polonez cu rangul de general a raportat că a depus saliva de la câinii cu rabie în muniția de artilerie pe care a utilizat-o împotriva inamicului.

In câteva rânduri variola a fost utilizată ca armă biologică (2).In secolul alXV-lea Pizarro *„a* raportat" că a dat în folosințănativilor sud-americani, îmbrăcăminte contaminată cu virusul variolei

In cursul războiului Franco-Indian, britanicii au distribuit pături provenite de la victimele de variolă, nativilor americani după care variola a apărut printre comunitățile de nativi americani, deci- mându-i (1, 2, 5). Epidemiile de variolă au continuat pe durata a mai mult de 200 ani (1, 2) cu efecte dezastruoase.

Ambele epidemii descrise (pestă și variolă), apărute ca încercări de recurgere la războiul biologic, pun o problemă dificil de rezolvat: diferențierea epidemiilor naturale de cele provocate de un atac biologic.

Această problemă va continua să preocupe specialiștii în boli infecțioase și epidemiologie pe fondul apariției în continuare a epidemiilor naturale care pot, în mod eronat, să fie atribuite unui atac cu arme biologice „în scop de propagandă" (2).

B. Era microbiologiei moderne; recurgerea la arme biologice în cursul războaielor mondiale

Anton Dilger medic de origine germană a înființat în 1915 în America un laborator de bactériologie în Washington, a produs mari cantități de bacterii: Bacillus anthracis, Burkholderia, Pseudomonas pseudomaleii, utilizând „sămânță" asigurată de Guvernul Imperial German (2).

La docurile de încărcare, agenții germani au inoculat culturile de bacterii la 3.000 de exemplare de cai, catâri și comute destinate forțelor aliate din Europa (2,7).

In România a fost identificat B. antracis de către Institutul de Bactériologie în culturile confiscate de la Legația Germană din București, culturi care erau destinate infectării oilor care trebuiau exportate în Rusia (1, 8,9).

Agenții germani au acționat și în Mesopotamia unde au inoculat 4500 catâri, precum și în Franța unde au inoculat caii utilizați de cavaleria Franceză (1).

Șeptelul argentinian destinat exportului către forțele aliate a fost infectat cu B. anthracis și B. mallei, determinând 200 morți printre catâri între anii 1917-1918 (8).

In operațiile efectuate de aceiași agenți pe teritoriul Statelor Unite s-a intenționat contaminarea hranei cailor destinați exportului în cursul primului război mondial către forțele aliate (7).

După primul război mondial, s-a adoptat Protocolul de la Geneva căruia i-au lipsit prevederile privind controlul aplicării, ceea ce adus la totala lui ineficiență în limitarea și prohibiția dezvoltării armelor chimice și biologice în ciuda faptului că a fost semnat de 8 state: Belgia, Canada, Franța, Marea Britanie, Italia, țările de Jos, Polonia și URSS (1).

în anul 1918 a fost înființată în armata japoneză o secție (Unitatea 731) pentru dezvoltarea armelor biologice (2, 8, 9,10); în anul 1931 Japonia și-a extins teritoriul său peste Manciuria (2).

Unitatea 731 a funcționat sub conducerea luiShiro Ishii (1932- 1942) și a lui Kitano Mijuhi (1942-1945). Localizată lângă orașul Pingfan, unitatea 731 a funcționat ca Centru Japonez pentru dezvoltarea armelor biologice (10).

Alte unități funcționau la Munkden, Changehun și Nanking (1). Prizonierii au fost infectați cu agenți patogeni: B. antracis, Neisseria meningitidis, Shigella species, Vibrio cholerae și Yersinia pestis (1,10,11). Cel puțin 10.000 prizonieri au murit ca rezultat al experimentării infecțiilor la om între anii 1932-1945 (11).

Unsprezece orașe Chineze au fost atacate cu agenți biologici care au infectat rezervoarele de apă și hrană (B. antracis, V. Cholerae Shigella Sp., Salmonella Spp și Yersinia Pestis) răspândiți direct în case sau prin spray din avion (1, 9,10,11,12).

Investigarea după al doilea război mondial a scos în evidență faptul că în multe cazuri victimele au fost expuse la antrax transmis pe cale respiratorie (2,13,14,18,19).

în anul 1939militarii japonezi au infectat sursele de apă sovietice cu Salmonella Tiphy (2). In cursul „infamului atac" din anul 1941 militarii japonezi au răspândit din aeroplane 15 milioane de purici infectați cu Y. Pestis (în cursul hrănirii pe șobolani infectați) peste satele din China și Manciuria, declanșând mai multe epidemii de pestă. In anul 1945 japonezii aveau stocate 400 kg de antrax pregătite pentru diseminare cu bombe (2,16,17,18).

în urma unui atac asupra localității Changtech în anul 1941 rapoartele aproximează la 10.000 cazurile și 1700 decesele în cea mai mare parte datorate holerei (1,12).

Experimentele au încetat sub comanda lui Misaji în anul 1942 deși cercetările de bază au continuat până la sfârșitul războiului 1945 (1,11, 2).

In anul 1942 cu puțin timp înainte de bătălia de la Stalingrad pe frontul germano-sovietic a apărut o importantă epidemie de Tularemie cu mii de cazuri la soldații sovietici și germani; 79% prezentau simptome de tularemie pulmonară dovadă a atacului biologic. Ulterior s-a dovedit că sovieticii au dezvoltat un program biologic de Tularemie umană (2).

Există unele îndoieli asupra fundamentării științifice a unor date vehiculate cu privire la experiențele desfășurate de japonezi dar se pare că nu sunt șanse să se infirme informațiile care au servit la întocmirea rapoartelor organismelor internaționale după al doilea război mondial (1). Pe de altă parte nici japonezii nu și-au protejat în mod corespunzător, în toate cazurile, trupele proprii.

Prizonierii din lagărele naziste au fost infectați cu Rickettsia prowazekii, Rickettsia moseri, hepatitis Avirus și Plasmodia spp. în scopul descifrării patogeniei și preparării unor remedii: vaccinuri și medicamente (1,13).

Singurul caz citat în literatură de recurgere la războiul biologic de către germani a fost poluarea unui mare rezervor de apă din Boemia de Nord-Vest cu apă de canal în luna Mai 1945 (1,13,14).

Au fost efectuate de către aliați experimente cu bombe care conțineau spori de B. antracis pe insula Grinard lângă

coasta Scoției inducând o contaminare masivă. Deși s-a apreciat că distanța față de coasta Scoției era suficientă pentru a proteja zona împotriva unei contaminări s-a dovedit ulterior că aprecierea nu a fost corectă întrucât a apărut o epidemie de antrax la oi și comute pe coasta Scoției vis-à-vis de Grinard în anul 1943 fapt care a condus la decizia englezilor de a întrerupe testările și desfășurarea unui program complex de eliminare a agentului biologic (1,2,15).

In anul 1942 în SUA a fost organizat un „program de cercetare în domeniul armelor biologice sub conducerea Agenției civile „The War Reserve Service". Programul a desfășurat cercetări la Camp Detrik (i).

După război cercetările au fost întrerupte, iar dotările au fost utilizate pentru industria farmaceutică (1). Cercetările fundamentale au fost continuate la Forst Detrick pentru a se obține medicamente, vaccinuri și reactivi pentru diagnostic (20).

US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USANRUD) a fost nominalizat pentru a continua dezvoltarea apărării medicale pentru militarii Statelor Unite împotriva unui atac biologic, în colaborare cu Universitățile de medicină și alte Instituții de Cercetare (1, 20).

Susținerea tehnică a măsurilor de apărare după „Antrax attack 2001" s-au sprijinit pe rezultatele acestor programe de cercetare.

C. Eforturile pentru dezarmare biologică

în anii '60 și-au făcut loc „teama" privind riscul epidemiologie al armelor biologice ca și ineficiența protocolului semnat în anul 1925 la Geneva privind neproliferarea armelor biologice (1).

în Iulie 1969 Marea Britanie și apoi Septembrie Pactul de la Varșovia au propus măsuri similare pentru eliminarea și controlul armelor biologice. Două luni mai târziu Organizația Mondială de Sănătate publică un raport privind consecințele catastrofale ale războiului biologic (21) (tabelul 4).

Convenția din anul 1972 asupra armelor biologice a stabilit interdicția producerii și stocării Armelor Bacteriologice (Biologice) și a Toxinelor și distrugerea lor (22). Convenția conține prevederi foarte clare cu privire la îndepărtarea pericolului armelor biologice de către cei care au ratificat-o (1972) și a început să fie aplicată în Martie 1975. Consiliul de securitate poate, conform Convenției, să organizeze inspecții pentru a controla cum se aplică Convenția. Au avut loc Conferințe asupra aplicării Convenției în anii 1981,1986,1991,1996 (1).

Prin ordinele semnate de președintele Nixon în anii 1969 și 1970 SUA au adoptat politica de a nu folosi niciodată armele biologice, inclusiv toxinele (animale și vegetale) indiferent de circumstanțe

Tabelul 4

Cazurile estimate a se produce după un ipotetic atac biologic* (21)

Nr.	**Agentul răspândit - boală**	**Aria de răspân-dIre/Km²**	**Nr. deceselor**	**Nr. bolnavilor**
1.	Febra Văii Rift	1	400	35.000
2.	Encefalita de căpușe	1	9500	35.000
3.	Tyfos	5	19.000	85.000
4.	Bruceloza	10	500	125.000
5.	Febra Q	>20	150	125.000
6.	Tularemia	>20	30.000	125.000
7.	Antraxul	>20	95.000	125.000

* Împrăștierea a 50 kg de agent din avion de-a lungul a 2 km deasupra unui centru populat de 500.000 persoane.(1). Deciziile Securității Naționale Nr. 35 și 44 asupra microorganismelor (Noiembrie 1969) și a Toxinelor (Februarie 1970) au stabilit întreruperea oricăror cercetări în domeniul armelor biologice (1). Cantități mici de agenți patogeni au fost reținute pentru a se asigura cercetarea și prepararea mijloacelor de profilaxie și terapie (1,20).

C. Bioterorismul în secolul 20

Unele națiuni semnatare a Convenției asupra armelor biologice (1972) au participat la activități interzise ceea ce a demonstrat ineficiența convenției ca singur mijloc pentru eradicarea armelor biologice și proliferarea acestora în viitor (1).

In anii *'70* armele biologice au fost folosite în asasinate: Ricinul în cazul rezidenților bulgari, Gheorghe Marcov și Vladimir Kostov; arme similare au fost folosite în alte asasinate (1,23).

In luna Aprilie 1979 s-a dezvoltat o epidemie de antrax pulmonar la persoanele care lucrau într-o unitate militară de microbiologie la 4 km distanță Sverdovsk (Ekaterinburg, Rusia). In șeptelul existent, de-a lungul axului epidemic pe o destinație de 50 km au apărut decese de antrax (24,25). S-a considerat că sporii de antrax au scăpat în atmosferă în urma unui accident (1).

Anterior declanșării războiului din Golful Persic, Irakul a sponsorizat un program ofensiv de cercetare în domeniul armelor biologice (1, 26, 27).

In cursul războiului din Golf nu s-a recurs la arme biologice (1). Amenințarea de către organizațiile teroriste nestatale a fost pusă pentru prima dată în practică în SUA, prin infectarea (cu Salmonella Tiphy Murium) hranei dintr-un bar din Oregon de către membrii sectei Rajneeshee: 751 cazuri cu 45 spitalizări (28).

Amenințarea terorismului a fost resuscitată după atacul din metroul din Tokio în anul 1955 de către Cultul Japonez al „Zilei de Apoi". Atacul a avut loc în luna septembrie 1984, dar confirmarea de către un membru al sectei nu a fost obținută decât în anul 1985. In atacurile multiple cu

gazul sarin au murit cel puțin 20 de persoane și au provocat injurii altor 1000 persoane. Ulterior poliția a descoperit instalații rudimentare pentru cercetarea armelor biologice (Banthracis, Clostridium botulinum și C. Bumetti) aparținând sectei și a stabilit că reprezentanții sectei s-au deplasat în Zair în anul 1992 pentru a obține virusul Ebola pe care intenționau să-1 utilizeze în scopuri teroriste (29).

Deși dispuneau de mijloace de răspândirea toxinei botulinice, avioane cu instalații de spreere, teroriștii japonezi nu au reușit să le pună în practică (1) (probabil datorită imperfecțiunilor tehnice).

La începutul anilor *'70* grupurile teroriste de stânga, agenți subterani, au încercat să obțină de la un ofițer din Institutul American de Boli Infecțioase al Armatei Americane informații care ar fi putut fi utilizate pentru a contamina rezervele de apă din Statele Unite (1).

In anul 1972în Chicago membrii unui ordin de dreapta - Soarele Răsare - care era dedicat creerii unei rase superioare, aveau stocate 30-40 kg de culturi bacteriene a agentului etiologic al febrei tifoide (B. Eberth), care urmau să fie folosite pentru contaminarea rezervoarelor de apă din mai multe orașe din Vestul mijlociu (1).

în anul 1975 „Symbiouse Liberation Army" poseda un manual tehnic despre modul cum pot fi produse armele biologice (1).

In anul 1980 la un sediu din Paris al Fracțiunii Armatei Roșii a fost descoperit un laborator în care s-au găsit cantități apreciabile de toxină botulinică (12).

în 1993 a fost anunțată descoperirea unui alt laborator într-o casă de locuit din Paris în care se producea toxină botulinică; laboratorul era în legătură cu o celulă a Organizației Germane, Bader Mainhof (1).

în anul 1983 FBI a arestat în nord-estul Statelor Unite doi frați care posedau o uncie de ricin (23).

In anul 1995 după mai multe cazuri în care s-au obținut cu ușurință agenți patogeni ce puteau fi utilizați la prepararea armelor biologice Centrul de Control și

Prevenție al bolilor (CDC) Atlanta, Georgia, SUA a elaborat măsuri foarte stricte privind circulația acestora (12).

Atacul cu spori de B. antracis prin poștă din SUA în anul 2001 a fost semnalul că armele biologice și bioterorismul sunt în mare actualitate, iar structurile statelor implicate în aspectele luptei împotriva bioterorismului trebuie să se mărească vigilența și să se asigure de eficiența măsurilor luate.**BIBLIOGRAFIE**

1. **George W Crlstopher, Theodore J Cleslak, lulle A Pavlln, Edward M Eitzen Jr -** Biological Warfare A Historical Perspective JAMA, August 61997, Vol. 278, No. 5:412-417.

1a. Allen M. Marty - History of the development and use of biological weapos Clinics in Laboratory Medicine, Vol. 21, No.3, Sept.2001, p.421 -434.

2. History of Biowarfare and Bioterrorism

httpy/www.hs.state.a.z.u.s7psh/edc/edrp/es/bthistor2.htm.

3. The United States and Biological Warfare: Secrets from the Early Cold War Korea by Stephen Endicott and Edward Hagerman, 274pp,wuth illus, Bloomington, Indiana University Press, 1998.
4. Biological Warfare in the 1940s and 1950s To the Editor Stephen Edicot, Edward Hagerman : To the Editor Martin Furmusesky; To the Editor Henry Wilde, JAMA August 2,200, Vol.284, No.5 (Reprinted) p.561 -562.
5. **Derbes VJ -** De mussis and the great plague of 1**348:** a forgotten episod of bacteriologic War. **JAMA 1966;196:59-62.**
6. **Stearn EW, Stearn AE -** The effect of Smallpox on the destiny of the Ameridian, Boston Mass: Bruce Humphries, 1945.
7. **Witcover J -** Sabotage at Black Tom: Imperial Germani's Secret Warfare in America, 1914-1917 Chapel Hill, NC ; Algonquin Booko of Chapel Hill, 1989.
8. **Robertson AG, Robertson LJ -** From asps to allegations: biological warfare in history Mil Med, 1995160:369-373.
9. **Berdal BP Omland T -** Biologiske vapen -Komvensjoverdg historikk Tidsskr Norlaegefaren, 1990; 110:736-741.
10. **Harris SH -** Factories of Death New-York, NY: Routledge, 1**994.**
11. **Harris S -** Japanese biological warfare research on humans: a case study of Microbilogy and etichs. Ann. Ny Acad. Sci., 1992; 66621 -52.
12. **Williams P Wallace D-** Unit 731 Japon's Secret Biological Warfare in World War.il, New-York, N.Y: Free Press, 1989.
13. **Mltscherllch A Mielke F -** Medizim ohne Menshlichkeit: Darkumente des Nurnberger Azteprozesses. Frankfurt am Main, Germany: Fischer Taschenbuchvelog; 1983.
14. Stockholm International peace Research Institute (S.P.I.R.I.) -The problem of Chemical and Bilogical Warfare. New-York N.Y. Humanités, Press 1971 ; 1.
15. **Markee RJ, Steward R-** The decontamination of Gruinard Island Chem. Br., 1988;24:690-691.
16. **Harris R, Paxman JA-** A. Hygher form of Killing New-York N.Y. : HILL & Wang 1982.
17. **Tasolin W, Berezhnai RV-**Exposure of Criminal activity of the Japanese Military authority regarding biological Warfare. Vaom. Med. Zh, 1**985; 8:26-29.**
18. **Willlamps PWalanceD -** Unit 731 : Japan's secret Biological Warfare in World War II New- York, N.Y: Free Press; 1989.
19. **King PZ-** Bacteriogical Warfare Chim. Med. J. 1943;61:259-261.
20. U.S. Department of Army M.S. Army Activity in the U.S. Biological Warfare Programs. Washington D.C., U.S. Department of Army February 24; 1977; 2. Publication DTIC B 193427.
21. WHO Grup Consultants Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva Switzerland: World Health Organization, 1970.
22. **Sims NA -** The Diplomacy of Biological Desarmament, New-York, NY: Plenum Press 1983.
23. **Becket B -** Weapons of Tomorow New-York, N.Y: Plenum Press 1983.
24. **Meselson M, Gulllemln J Hugh-tones Met al -** The Sverdlovsk antrax outbreak of **1979.** Science **1994; 266; 1202-1208.**
25. **Smith RJ -** Yeltsin blames '79 antrax on germ Warfare efforts Washington Post, June

16,**1992: A-|.**
26. **Zlllinskas RA -** Iraqis biological Weapons: the past as future? **JAMA 1997; 278:**41**8-424.**
27. **Goldesteln I -** Saddam's biological Warfare Card. Washington Post, October **11,1996: A24.**

ETIOLOGIA, MANIFESTĂRILE CLINICE, DIAGNOSTICUL, TERAPIA ȘI PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE, PRODUSE DE ARMELE BIOLOGICE.

DATE SINTETICE

/. Generalități

Transformările **politice și sodal-economice** care au avut loc la sfârșitul mileniului doi, perceperea Statelor Unite ca fiind cea mai mare **„putere militară convențională"** (deținătoare de arme convenționale) și apariția grupurilor radicale, concentrate pe distrugerea a ceea ce aceștia consideră a fi dăunător („rău") au generat teama că organizațiile teroriste, inclusiv statele care le sprijină, vor recurge la utilizarea „armelor biologice" împotriva civilizațiilor (1).

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a atras atenția încă din anul 1970 **asupra potențialului armelor biologice** (2).

OMS a estimat că 50kg de cultură de Bacillus anthracis sau Francisella Tularensis, diseminate asupra unui centru populat ar putea ucide sau îmbolnăvi populația de pe $20km^2$, evoluțiile epidemiologice ar îmbrăca caracteristicile **„îmbolnăvirii în masă a populației"** (2). în aceste condiții serviciile de sănătate (Asistență Medicală și Sănătate Publică) ar fi depășite în a asigura asistența medicală, testările de laborator și aprovizionarea cu materiale (2); sănătatea personalului medical ar fi în

pericol.
Pentru a fi utilizați ca arme biologice „agenților biologicinaturali" ai bolilor infecțioase li se exploatează particularitățile de virulență, patogenitate, infectivitate (doza minimă infectantă), sensibilitatea la antibiotice rezistența în mediul înconjurător și sunt „preparați" pentru a putea fi diseminați (de preferință aerosolizați) eficient.

Progresele realizate și cercetările din domeniul microbiologici, geneticii, imunologiei, biologiei moleculare, epidemiologiei au fost utilizate de către organizațiile teroriste și statele preocupate de perfecționarea armelor și războiului biologic, amplificându-se, virulența și patogenitatea agenților naturali, transmisibilitatea (reducerea dozei minime infectante), rezistența la antibiotice și vaccinuri, rezistența în mediul înconjurător prin tehnici de manipulare genetică, inclusiv crearea de dificultăți în domeniul diagnosticului etiologic.

S-au creat agenți etiologici noi care evoluează epidemiologie și clinic diferențiat de agenții etiologici naturali. Corpul medical este confruntat cu o patologie infecțioasă nouă diferită de cea naturală realizată prin intervenția umană asupra agenților biologici (etiologici) ai bolilor infecțioase.

II. Clasificarea agenților biologici naturali utilizați ca arme biologice

Clasificarea armelor biologice este într-o bună măsură provizorie și dependente atât de descoperirea unor agenți etiologici noi, cât și de progresele în microbiologie, imunologie, genetică, epidemiologie, de perfecționare a mijloacelor de producție, depozitare și diseminare cu tehnici și costuri convenabile celor care își asumă răspunderea să le utilizeze (tabelul 1).

La lucrările simpozionului european asupra Bioterorismului (Stockholm iunie 2002) s-a apreciat că s-ar putea recurge la utilizarea ca armă biologică a unei sușe de virus gripal cu o virulență similară celui care a provocat moartea unui număr de tineri „mai mare decât armele de

foc" - în cursul celui de-al doilea război mondial: 20.000.000, o perspectivă pe cât de reală, pe atât de îngrijorătoare). Exemplul gripei nu este singular! Cercetările recente de biologie moleculară au adus în actualitate o clasă nouă de arme biologice - Bioregulatorii - compuși organici naturali ai celulelor organismelor vii care reglează diverse procese naturale (citokine, eicosanoide, hormoni, enzime proteolitice)

Tabelul 1

- La Lucrările Simpozionului European asupra bioterorismului, June 2002
Stockholm, au fost prezentate caracteristicile **„Agentului bkrterorlst Idear*.**
  - Să poată fi produs în cantități mari
  - Să rămână stabil la fluctuațiile de temperatură
  - Să fie stabil în apă și hrană
  - Să fie greu de identificat (particularitate a toxinelor)
  - Să fie rezistent la antibiotice, modificat genetic
  - Să poată fi pregătit sub formă de aerosoli sau transformat în armă biologică prin altă metodă
  - Să producă mortalitate mare
  - Populația-țintă să nu fie imunizată împotriva agentului
- ***Clasificarea agenților biologici / armelor biologice*****
Grupa A
  - Pot fi diseminate ușor / se transmit interuman
  - Produc mortalitate mare
  - Pot induce dezorganizare și panică publică
  - Antrax (Bacillus Anthracis)
  - Variola (Variola Major)
  - Pesta (Yersinia pestis)
  - Tularemia (Francisella Tularensis)
  - Toxina Botulinică (Clostridium botulinum)
  - Filovirusuri (Ebola și Marburg)
  - Arenavinsuri (Lassa și Junin)

Grupa B
  - Pot fi diseminate moderat-ușor
  - Morbiditate moderată; mortalitate mică
  - Febra Q (Coxiella bumetti)
  - Bruceloza (Brucella spp)
  - Morva (Burkholderia mallei)
  - Alfavirusuri (virusuri variate care produc encefalo-mielită)
  - Toxina Ricin (Ricinus Comunis - ulei de ricin)
  - Epsilontoxin (Clostridium perfringens)
  - Enterotoxina B (Staphylococus aurens)
  - Bacterii și protozoare care pot fi răspândite prin apă și/sau hrană

* Gedes, European Symposion on Bioterrorism Stockholm, June, 2002 ESCMID NEWS 2002 (pg. 21)

Adaptat după: Biological Diseases Agents/Listing Center for Disease Central, Atlanta, Georgia, SUA, Lancet 2000; 356; 1179

în același timp trebuie luate în considerație particularitățile agroterorismului atât pentru implicațiile directe, economice, asupra șeptelului și produselor vegetale cât mai ales ca rezervor epidemiologie cu diversitate etiologică și morbiditate specifică umană, cu o dinamică demnă de luat în seamă, inclusiv prin posibilități

(nu foarte frecvente, dar existente) de a depăși barierele speciilor prin combinație și selecție genetică naturală sau indusă la alte specii, inclusiv la om.

III, Manifestări clinice produse de agenții biologici implicați în „Atacul cu arme biologice"

Cu toate că spectrul potențial al amenințărilor teroriste se întinde de la păcăleli și agenți biologicineletali la agenți biologici provocatori „de îmbolnăviri în *masă"* și numeroase decese „focalizarea medicală" se concentrează asupra celor din urmă (1) (tabelul 2).

Tabelul 2

Manifestări clinice (la debut)	**Agentul biologic**
Respiratorii	
Boală asemănătoare gripei	Variola, Tularemia, Ebola, Febra Lassa, Febra Q
Laringita	Antrax,
Dispnea	Pesta, Tularemia, Febra Q, Hantavirus
Dermatologice	
Vezicule*, Bule*, Peteșii, Purpură,	Variola, Ebola, Febra Lassa, Hantavirus, Sindromul febrei hemoragice,
Ulcerații	Antrax, Tularemie
Cardio-vasculare	
Colaps, șoc	Ricin, Hantavirus, Pesta pulmonară septicemică, Antrax inhalațional
Neurologice	
Periferice	Botulismul
Centrale	Ebola
Meningită	Antrax, Pestă
Renale	
Oligurie	| Hantavirus
Gastro intestinale	
Hematemeză	Antrax
Diaree	Toxina Shiga, Enterotoxină stabilă coccilă B.

* Multe dintre bolile care se manifestă cu peteșii sau vezicute cutanate debutează cu macule și/sau papule

“ Modificat după: Chemical - Biological Terrorism and its impact on children. A subject review, American Academy of Pediatrix Committee on Environmental Health and Committee on Infections Diseases Pediatrics vol. 105 nr. 3 March 2000 p.886

Antraxul

Agentul etiologic al antraxului, Bacillus anthracis este un bacii gram pozitiv, sporulat; rezervorul natural este solul în care persistă îndelungat (decenii) și dezvoltă forme vegetative la gazdele infectate (1). Animalele (comute, oi, capre, cai) se infectează cu spori în cursul păscutului, dacă au leziuni pe mucoasa digestivă. Oamenii se infectează cu antrax prin inocularea leziunilor minore (cutanate sau de pe mucoasa digestivă) cu spori proveniți din produsele animalelor infectate (pielea, lâna sau alte produse); ingestia sporilor în hrana contaminată; inhalarea de spori în cursul prelucrării lânii în industria lânii sau mica industrie casnică (3).

Există dovezi că unele țări au transformat sporii de antrax în arme; moartea a cel puțin 66 de persoane după o răspândire accidentală a unei foarte mici cantități de spori de antrax subliniază potențialul de armă biologică a acestui agent biologic (4).

1. **Tabloul clinic** al antraxului se prezintă sub trei forme clinice (3,5).
    1. Inhalațional (3, 5);
    2. Gastrointestinal;
    3. Cutanat.
    1. *Antraxul inhalațional*

Răspândirea sporilor de antrax sub formă de aerosoli este metoda preferată pentru atacul biologic terorist. Sporii inhalați ajung în tractul respirator inferior, simt fagocitați de macrofagele tisulare și transportați în ganglionii limfatici hilari și mediastinali, unde germinează în forme vegetative, bacili, care elaborează toxina și produc mediastinita necrozantă hemoragică (4,6,7).

a. **Simptomatologia** de debut a antraxului pulmonar: febră, adinamie, oboseală și tuse neproductivă; poate evolua 1-2 zile sau mai rapid, constituind insuficiența respiratorie severă. La 50% dintre bolnavi poate apărea bacteriemia, șocul septic, metastaze (meningite) și decesul în următoarele 24- 48 de ore. După ce

simptomele de antrax inhalațional apar, tratamentul este aproape întotdeauna ineficient.

b. **Diagnostic și tratament**

Semnele fizice sunt nespecifice. Radiografia toracică evidențiază lărgirea mediastinului asociată cu revărsat pleural dar fără infiltrate pulmonare. In sângele periferic s-a putut evidenția prin Colorația Gram B anthracis; în evoluția bolii, târziu, se poate izola B. anthracis în hemoculturi. Toxemia evoluează paralel cu bacteriemia și poate fi detectată printr-un test ELISA începând din ziua a doua sau a treia (în antraxul inhalațional experimental). Testul rapid (PCR) poate fi util pentru un diagnostic rapid (dar numai în primele 24 ore de la inhalație) efectuat pe culturile din secrețiile nazale realizabil în 2 ore. Pentru eventuali expuși la spori aerosalizați de antrax, tehnica PCR poate fi eficientă în supraveghere.

c. Tratamentul etiologic se efectuează cu penicilină i.v. 2 milioane la 2 ore. In experiment, asocierea de streptomicină s-a dovedit benefică. B. anthracis izolat din culturi naturale este sensibil la: eritromicină, cloramfenicol, gentamicină. In absența testelor de sensibilitate **tratamentul** etiologic trebuie instituit la primele semne de boală cu ciprofloxacină i.v. (400mg la 8-12 ore).

c. Tratamentul suportiv este direcționat pentru: șoc, deficitul de volum și asigurarea funcționării normale a căilor respiratorii

3. **Vaccinarea** se practică astfel: 6 doze subcutanate la 0, 2și4 săptămâni apoi la 6,12 și 18 luni, urmate de rapel anual. Datele experimentale pe maimuțe (rhesus) confirmă protecția.

Dacă există informații că este iminent un atac terorist cu antrax sau mai ales dacă acesta a avut loc, persoanelor neimunizate li se administrează profilactic ciprofloxacină (500mg pe cale orală de 2ori/zi) și se începe seria de vaccinări. Dacă atacul cu antrax este confirmat se continuă chimioprofilaxia pentru cel puțin 4 săptămâni și, ideal, până când toți cei expuși primesc cel puțin trei doze de vaccin (9,10).

4. **Perspective.** Un nou vaccin bazat pe B. anthracis cu

gene AB de Cerolysin donate de la Bacillus cereus a fost capabil „să învingă" vaccinul viu atenuat preparat din spori pe un model aplicat pe hamster. Acest microorganism a determinat un mare interes. Eficiența antigenului protectiv împotriva acestui microorganism trebuie studiată empiric, pentru că antigenul protectiv și vaccinul viu atenuat preparat din spori produce un răspuns imunologic foarte diferit (1).

Candidatele pentru noile vaccinuri în studiu, includ antigen recombinat protectiv și un antigen protectiv ADN plasmid codat (1).

Bruceloza

1. Agentul etiologic al Brucelozei, Brucella, este un cocobacil, gram negativ, mic, care crește încet, aerob, netoxigen. In mod clasic există șase specii de Brucella (12). Fiecare specie infectează o gazdă animală provocând de obicei infertilitale și avort. Au fost descrise recent noi specii de Brucella care infectează mamiferele marine (13).

Pentru om sunt patogene patru specii: Brucella melitenis, de obicei infectează capra; Brucella suis infectează de obicei porcul; Brucella abortus infectează de obicei cornutele și Brucella caniș, infectează de obicei câinele. Omul se infectează prin lapte sau produse din lapte infectat și came crudă sau expunere profesională la animale infectate (1).

Infecția nu se trasmite in te rumân cu excepția transmiterii prin placentă sau lapte de la mama infectată la făt sau copilul alăptat.

Brucella este foarte infecțioasă sub formă de aerosoli și provoacă frecvent infecții de laborator (14). Brucella este sensibilă la dezinfectanții folosiți în laborator și la căldură, dar este rezistentă 6 săptămâni în praf și 10 săptămâni în sol sau apă (1). Diseminarea cu armă biologică se face prin bombe (mici) sau aerosoli uscați (1).

2. *Tabloul clinic*

Brucella este parazit facultativ intracelular al macrofagelor cu localizare în organe, în special în: plămâni, splină, ficat, sistemul nervos central, oase, articulații - sinovium și măduvă (1, 9, 10). Simptomele nu diferă în funcție de calea de infecție (orală, aerosoli sau cutanată). Debutul este dominat de febră, frisoane și oboseală (i, 9,10). La 20% dintre bolnavi apare simptomatologia pulmonară (tuse, dureri toracice, de tip pleuretic), dar numai foarte rar apare pneumonia (1, 9). In jur de o treime dintre bolnavi au simptome osteo-articulare și vertebrale (1,9,10). Cea mai comună localizare este sacroileita, artrite monoarticulare sau panciarticulare și osteomielită vertebrală (1,9,10,16). Aproximativ 5% dintre bărbați dezvoltă orhiepididimita (17). Hepatita granulomatoasă este larg răspândită dar asimptomatică

(1). Se pot forma abcese în țesuturile profunde dacă boala nu este tratată pe o perioadă lungă de timp. Endocardita și infecțile sistemului nervos central sunt rare dar prezente în aproape toate cazurile de deces, aproximativ 5% din cazuri (1). Simptomele sistemice pot dura săptămâni sau luni.

Starea multor bolnavi se ameliorează chiar în absența terapiei cu antibiotice dar recăderile sunt frecvente. Tulburările hematologice, anemia, neutropenia, trombocitopenia sunt prezente la un număr redus de bolnavi.

3. *Diagnostic și tratament*

Simptomele și semnele clinice ale Brucellozei sunt nespecifice. Testele serologice pot susține un diagnostic sigur. Este recomandabil să se obțină culturi din sânge, măduvă sau alte focare lezio- naie înainte de administrarea antibioticelor.

Brucella crește încet dar corespunzător pe mediile de cultură convenționale. Culturile trebuie păstrate 6 săptămâni și trebuie făcute „sub culturi oarbe" pe plăci cu agar îmbogățit. Tehnica PCR poate fi de folos în diagnostic.

Terapia etiologică se efectuează cu combinații de antibiotice din cauză că tratamentul cu un singur antibiotic dă rezultate nefaste sau recăderi. Combinația de 200mg/zi doxaciclină oral și 600-900mg/zi rifampicina oral pe durata a 6 săptămâni poate fi aplicată cu eficiență.

Trimetropim— sulfametoxazolul oral poate înlocui rifampicina. Eficiența tratamentului sau recăderile pot apărea în 10-15% din cazuri după tratamentul oral. Combinația între doxaciclină 6 săptămâni oral, cu streptomicină pentru 2 săptămâni sau gentamicină pentru prima săptămână pare a fi mult mai eficientă și urmată de mai puține recăderi. Pentru infecțiile osoase și articulare, leziunile endocardice și ale SNC se asociază streptomicina sau alt aminogli- cozid, iar durata terapiei se prelungește. Tratamentul endocarditei necesită de obicei înlocuirea valvei. Nu există în uz un vaccin împotriva Brucellozei la om.

Pesta pulmonară

1. *Etiologie:* Yersinia pestis, agentul etiologic al pestei, este un bacii gram-negativ din familia enterobacteriaceelor, are numeroase și diverse rezervoare animale: rozătoare, veveriță, câinele sălbatic și pisica. Transmiterea de la animal la om se face de către purici, prin picături respiratorii de la animale la om sau direct de la om la om.

2. *Tabloul clinic*

Formele clinice de pestă:

a. bubonică;
b. septicemică;
c. pneumonică (1, 9,10,19).

Incubația este scurtă 2-5 zile. Bolnavii de pestă pneumonică primară prezintă tabloul unei pneumonii acute, adesea fulminantă, care debutează cu febră înaltă, cefalee, frisoane, mialgii, tuse cuexpectorație hemoptoică și semne clinice de septicemie (18). Pe radiografia pulmonară apar semne de bronhopneumonie. Pesta pulmonară progresează rapid: dispnee, stridor și cianoză, în final pot apare echimoze, insuficiență respiratorie și șoc, urmate de moarte într-un interval de 1-5 zile de la debut (1,9,10).

3. *Diagnostic și tratament*

Pe frotiuri din sângele periferic, ganglioni (aspirat ganglionar), spută sau alte specimene clinice colorate gram se evidențiază cocobacili gram negativi, fapt care susține diagnosticul de pestă; coloraţia imunofhiorescentă pentru capsulă întărește diagnosticul. Culturile din sânge, spută sau aspiratul ganglionar confirmă diagnosticul. Y. pestis crește încet, la temperatura standard de incubație, iar sistemele automate pot să-1 identifice greșit din cauza întârzierii reacțiilor biochimice. Multe suse de Y. pestis produc antigenul FI de capsulă detectabil in vivo prin tehnica ELISA. Creșterea titlului de anticorpi de 4 ori susține de asemenea diagnosticul. Streptomicina, tetraciclina, cloramfenicolul și gentamicina sunt eficiente în forma bubonică de pestă mai ales dacă terapia începe până la 24 ore de la debutul bolii; pesta pneumonică este întotdeauna fatală dacă tratamentul etiologic nu este instituit în primele 24 ore. Streptomicina se administrează im. în doză de 30 mg/kgc/zi divizată în 2 doze pe durata a 10 zile. Se poate recurge la gentamicina în lipsa streptomicinei. Cloramfenicolul administrat i.v. este recomandat în meningita pestoasă și în cazurile compromise circulator. Doxiciclina i.v. (200 mg doză inițială, urmată de 100 mgr la 11 ore) pe durata a 10-14 zile este de asemenea eficientă. Datele experimentale privind eficiența fluorochinolonelor nu au fost încă evaluate la om. Betalactaminele sunt contraindicate în terapia pestei umane în ciuda activității în vitro împotriva Y. Pestis.

Terapia suportivă include soluții cristaloide și monitorizare hemo-dinamică.

Există un vaccin preparat din germeni totali de Y. pestis pentru cei expuși la risc, dar care nu se mai produce din anul 1999 și care se administra pentru profilaxia pestei bubonice dar era considerat ineficient pentru pesta pulmonară (1). Rezultatele studiilor preliminare pe animale a unui vaccin recombinat care cuprinde fuziunea proteinei cuprinse în antigenul Capsular Fi și antigenul V este recomandat pentru protecția față de pesta bubonică și infecția prin aerosoli cu Y. pestis (20).

Febra Q

Febra Q este o zoonoză febrilă cu distribuție mondială, apare ca rezultat al contactului cu animale care fac parte din șeptelul domestic (îndeosebi oi, comute și capre). Infecția este produsă de Coxiella Bumetti, microorganism (asemănător ricketsiilor) localizat obligatoriu intracelular cu virulență slabă dar cu „infectivitate remarcabilă", un singur microorganism inhalat poate induce boala (21).

C. Bumetti produce o formă asemănătoare sporilor care poate induce infecția, *după expunerea indirectă la animalele infectate sau produsele animaliere infectate* (22, 23, 24). „Sporii (asemănători cu sporii) rezistă la căldură și uscăciune pe suprafețe „neanimate" și asigură persistența în mediul înconjurător pentru săptămâni sau luni după ce un animal a părăsit zona; poate fi răspândit de vânt și transmite infecția la distanțe de km de sursă (24).

Febra Q este recunoscută ca armă biologică cu grad de infectivitate și producere de îmbolnăviri asemănătoare Antraxului deși nu produce letalitate. (2)

Tabloul clinic

Simptomatologia febrei Q nu este caracteristică; 50% dintre cazuri sunt doar seroconversii asimptomatice. Debutul febrei Q poate fi brusc sau lent, cu febră, frisoane, cefalee, fatigabilitate, anorexie și pierderea în greutate. Mialgia reprezintă un semn obișnuit în timp ce artralgia este mai rară. Tușea apare târziu în cursul bolii și poate reprezenta o suferință importantă. Intr-un număr mic de cazuri apar durerile toracice de tip pleuretic sau retrostemale. Deși nu apare o erupție caracteristică, pot apărea manifestări cutanate. Temperatura fluctuează cu vârfuri de 39,4 - 40,6°C; la aproximativ 25% din cazuri febra

poate evolua bifazic, perioada febrilă poate dura 13 zile maximum. Semnele neurologice apar în 23% din cazuri.

Ralurile pulmonare sunt semnul pulmonar cel mai frecvent întâlnit, apar frecături și revărsate pleurale, ca și semne de condensare pulmonară. Hepato și splenomegalia deși apar sunt rare. Semnele radiografice pulmonare pot apărea în 50% dintre cazuri și sunt descrise diferit în publicații diferite dar pot persista mai multe luni. Pot coexista semne radiografice pulmonare asociate cu absența simptomato logiei pulmonare și invers.Probele de laborator pot susține afectarea hepatică de tip hepatită acută. Leucograma este normală sau prezintă ușoară anemie sau trombocitopenie.

Mortalitatea în febra Q este mică, chiar fără tratament, iar boala cronică manifestată prin endocardită este foarte rară (1). In 32% din cazuri oboseala durează câteva luni după infecția acută.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul de febră Q este susținut de detectarea anticorpilor serici prin metode obișnuite: imunoflorescență indirectă și ELISA, îndeosebi după 2-3 săptămâni de la debutul bolii, după 2-3 luni de la debututl bolii acute titrul anticorpilor crește de 3-4 ori și poate persista ani de zile. Infecția cronică este atestată de persistența la nivelurile semnificative a titlului de anticorpi.

Tratamentul scurtează evoluția bolii și o poate preveni dacă este aplicat în timpul incubației; tetraciclina rămâne tratamentul de elecție în boala acută.

Vaccinul care a făcut proba epidemiologică, se utilizează în Australia, produce reacții la locul de inoculare. Există un test cutanat intradermic care probează imunitatea în caz de pozitivitate și contraindică vaccinarea.

Tularemia

Tularemia este o zoonoză care se transmite omului în condiții naturale „prin inocularea pielii și mucoaselor cu sânge sau lichide tisulare" de la animalele infectate sau prin înțepături de către puricii de căprioară, țânțari sau căpușe infectate (1). De asemeni, mai rar, infecția poate fi transmisă prin praf contaminat sau ingestia de hrană ori apă

contaminată. Expunerea respiratorie prin aerosoli induce tularemia tifoidică care are adesea o componentă pneumonică (1,9, 10). Francisella Tullarensis, agentul etiologic al tularemiei, este un cocobacil mic, gram negativ, imobil, facultativ intracehilar; a fost transformată în armă biologică de către mai multe țări (9).

Tabloul clinic

Tularemia apare la om sub două forme clinice depinzând de calea prin care s-a produs infecția: ulceroganglionară și tifoidică. Omul se infectează dacă inhalează sau i se introduce intradermic 10-50 microorganisme (doza minimă infectantă).Forma clinică ulceroganglionară, forma comună de boală, se produce în urma inoculării, prin piele sau mucoase, a sângelui sau lichidelor animalelor infectate.

Forma tifoidică care urmează inhalării de aerosoli reprezintă 15-25% dintre formele clinice. Forma tifoidică sau septicemică se manifestă cu febră, prostrație și pierdere în greutate dar fără adenopatii (25, 26). Pot apărea simptome respiratorii, disconfort retrosternal și tuse neproductivă. Examenul radiologie evidențiază semne de pneumonie, asociată cu revărsat pleural, în majoritatea cazurilor de tularemie, dar simt mult mai frecvente în forma tifoidică. In această formă clinică (tifoidică) lipsa tratamentului poate induce o mortalitate de 35% (26,27).

Diagnostic și tratament

Diagnosticul poate fi stabilit prin izolarea F. Tullarensis din sânge, spută, leziuni de pe piele și mucoase dar necesită condiții de cultivare deosebite. Diagnosticul este îngreunat și de absența semnelor specifice și „sărăcia" istoricului.

Diagnosticul se stabilește mai eficient retrospectiv (serologic).

Tratamentul de elecție se face cu streptomicină: 90mg/kg corp/zi divizată în două doze, administrată parenteral 10-14 zile.

Gentamicina (3-5mg/kg corp/zi) administrată parenteral 10-14 zile este de asemenea eficientă. E>upă terapia cu tetraciclină și cloramfenicol apar recăderi. Deși experiența clinică este limitată se pare că, ciprofloxacina este eficientă. Infecțiile de laborator sunt obișnuite, dar transmiterea interumană este neobișnuită și nu se recomandă izolarea respiratorie.

Există un vaccin viu atenuat; modelele experimentale susțin profilaxia cu doxaciclină și ciprofloxacină. Inhalarea de ciproflo- xacină liposomală încapsulată pare promițătoare

pe modele animale și poate reprezenta o perspectivă de viitor pentru profilaxia postexpunere și terapia după un atac cu arme biologice.

Variola

Istoric și actuatitate

Ultimul caz de variolă a fost diagnosticat în anul 1977 în Somalia; OMS a declarat m 1980 că variola umană a fost eradicată; nu există rezervor animal de variolă, totuși maimuțele sunt susceptibile la infecție. Epidemiile naturale de variolă au fost stăpânite prin vaccinarea rapidă a contacților primului caz.

OMS a decis, după un accident de laborator (29), să acorde, în condiții de securitate maximă, avizul de depozitare, pentru scopuri de cercetare a virusului variolic de către: Center for Diseases Central and Prevention (CDC) Atlanta Georgia și NPO (Scientific and Production Association), VECTOR în Regiunea Novosimbirsk a Rusiei. Există suspiciunea că și în alte „depozite clandestine" se găsește virusul variolic. Infectivitatea sub formă de aerosoli, mortalitatea mare, stabilitatea virusului (și posibila transmitere a virusului maimuțelor „monkeypox virus") îi conferă acestuia oportunitatea de a prezenta o amenințare potențială în scenariile războiului biologic și ale terorismului biologic (2,30,31).

Opiniile despre **„capacitatea limitată -** a virusului variolic de a fi utilizat ca armă biologică în condițiile declanșării unui „atac biologic" par de-a dreptul nerealiste. (32)

Există informații că la începutul anilor '90 o țară avea alocate 20 tone de virus variolic și poseda mijloacele balistice intercontinentale pentru a transporta bombe încărcate cu virus (33).

Recurgerea la manipulări genetice ar putea amplifica virulența pentru oameni a virusurilor pox (monkeypox) și ar crea probleme serioase de sănătate publică. Informații recente atestă că monkeypox virus se transmite interuman în populația nevaccinată și produce între 15-30% mortalitate (34).

Eficiența inițierii unor campanii de vaccinare împotriva variolei ar avea un rezultat limitat din cauza existenței în număr mare a persoanelor imunocompromise (infecții HIV, transplante de organe și chimioterapie anticanceroasă).

Tabloul clinic

După expunerea la aerosoli, virusul variolic traversează trac- tusul respirator și ajunge în ganglionii limfatici regionali, se replică, induce viremie urmată curând de rash. în cursul prodro- melor, înainte dea reproduce leziunile pox - virusul variolic poate fi cultivat din sânge.

Debutul brusc al manifestărilor clinice este marcat de toxicitate sistemică, oboseală, febră, frisoane, vomă, cefalee și dureri de spate; 15% dintre bolnavi prezintă delir (1).

Aproximativ 10% dintre bolnavii ai pielea albă prezintă rash în această perioadă. După 2-3 zile apare exantemul concomitent cu rash-ul discret, de pe față, mâini și antebrațe. Mucoasele răspândesc secreții orofaringiene infecțioase în primele zile ale bolii eruptive (35).

Secrețiile respiratorii sunt cele mai importante dar nu singurele căi de transmitere a virusului la contacți. După rash-ul apărut pe extremități, acesta se răspândește pe trunchi în cursul săptămânii următoare. Elementele eruptive progresează rapid de la macule la papule, la vezicule pustuloase. Leziunile sunt mult mai numeroase pe extremități și pe față; această distribuție centrifugă a erupției are importanță majoră în diagnostic. Spre deosebire de varicelă, leziunile cutanate din variolă evoluează sincron cu stadiul de dezvoltare. In a doua săptămână de la debut pustulele formează cruste care se desprind, lăsând dedesubt cicatrice definitive. Virusul se reduce cantitativ, în secrețiile faringiene, conjunctivale și poate fi recuperat din cruste în cursul convalescenței; bolnavii simt considerați infecțioși până se desprind crustele.

In ultimul secol variola (major) a produs mortalitate între 3% și 30% la persoanele vaccinate și respectiv nevaccinate (32). In formele clinice severe de variolă (major) „flat-type and hemoragie type smallpox - mortalitatea este mult mai mare; cauza morții este bronhopneumonia (1).

O boală înrudită cu variola „monkey pox" apare în Africa și este greu de diferențiat de variolă, cu excepția hipertrofiei gan- glionare cervicale și inghinale care o caracterizează. Complicația bacteriană pulmonară, pneumonia, se asociază

cu peste 50% mortalitate (36).

Diagnostic și tratament

In condițiile eradicării variolei endemice, clinicienii trebuie să distingă formele fruste de variolă, de varicellă, eritemul multiform bulos sau dermatitele alergice de contact. Multe persoane expuse răspândesc virusul prin secrețiile faringiene fără să prezinte semne clinice. Unii contacți apropiați pot păstra virusul în faringe fără să dezvolte boala și astfel susțin transmiterea secundară (37).

Diagnosticul definitiv trebuie realizat rapid întrucât este nevoie urgentă să se instituie carantina și să se ia măsurile de prevenirea panicii.

Prezența virionilor caracteristici în microscopia electronică sau a corpusculilor Guamieri în microscopia optică este utilă în diagnostic dar nu discriminează variola de varicelă, variola maimuțelor (monkey pox) sau cow pox (variola vacilor). Metoda tradițională de cultivare a virusului pe membrana conialantoidă a oului de găină este veche, tehnicile de diagnostic PCR permit mai multă acuratețe și sunt mai eficiente în discriminarea între variolă și alte ortopoxvirusuri (38).

Clinicianul trebuie să fie pregătit să recunoască un exantem vezicular cu potențial de variolă și să inițieze contramăsurile adecvate. Fiecare caz confirmat de variolă trebuie considerat ca o urgență internațională și raportat „în scris" la autoritățile de sănătate publică.

Se impune izolarea respiratorie a contacților și se aplică măsuri de carantină pentru 17 zile a tuturor contacților cu cazul index în special a acelor nevaccinați. Se începe vacinarea tuturor persoanelor expuse la: virusul variolic transformat - în armă biologică sau la un caz clinic de variolă. Transmiterea nazocomială a variolei necesită contact strâns cu persoanele din apropiere dar există pericolul potențial de transmitere aeriană (39). Bolnavii sunt inf ecțioși din momentul debutului exantemului, mai obișnuit din ziua a 3-a - a 6-a după debutul febril. Transmisibilitatea este mult crescută la persoanele care prezintă tuse; transmiterea indirectă prin lenjeria de pat contaminată este

frecventă.

Nu există un agent chimic eficient împotriva variolei dar nuceloizifosfonați (ciclofovir, adefovir, didivoxil, sitenofovir, activi pe virusurile ADN includ și pox virusurile). Cidofovirul și-a demonstrat eficiența împotriva poxviridelor (1,10). Vaccinarea cu vaccinul clasic este eficientă. Protecția se reduce pe măsura creșterii intervalului de la vaccinare. Revaccinarea se impune în cazul unui atac cu arme biologice. Dacă revaccinarea se efectuează în primele zile după expunere, protecția este posibilă mai ales la cei care au avut o primă vaccinare anteriar. Guvernul SUA a stocat 40 milioane doze de vacin în anul 2003, a reluat vaccinarea selectivă în armată și a luat decizia vaccinării populației civile la solicitare.

Encefalitele virale

Date generale

Virusurile encefalitelor equine de est și de vest (VEE, EEE și WEE) fac parte din genul alfavirus a familiei Togaviride. Mai multe caracteristici ale acestor virusuri le oferă posibilitatea de a fi „wea- ponizate" (transformate în arme biologice).

In mod natural aceste virusuri sunt transmise de țânțari, dar se transmit foarte eficient și prin aerosoli. Un sistem ieftin și simplu poate asigura producția unor cantități mari de virus care este relativ stabil în cursul depozitării și manipulării. Surse de virus ușor de procurat pot produce infecție, incapacități și decese. Alfavirusurile pot fi manipulate genetic și supuse tehnologiei recombinante ADN (1). Aceste particularități pot servi și la prepararea de vaccinuri sigure și eficiente. (42)

VEE are subtipuri distincte, subtipurile: IA, IB și IC sunt patogenice pentru cai și pot provoca epizootii explozive însoțite de boala epidemică umană (1). Susele de virusuri enzootice (ID, IE, IF, II. III. IV, V și VI) nu sunt virulente pentru cabaline dar au cicluri de transmitere care implică rozătoare și țânțarul Culex (1).

Epidemiologia encefalitei equine la om este strâns legată de ecologia virusurilor în focarele endemice naturale.

Răspândirea largă a VEE (encefalita equina venezueleană) în afara zonelor cu focare naturale endemice, în absența vectorului țânțar sau bolii cailor trebuie privită cu suspiciune și ar putea presupune o răspândire nenaturală a virusului ca armă biologică în mediul înconjurător.

Tabloul clinic

Virusurile encefalitelor equine (cailor): VEE (encefalită equină venezueleană); EEE (encefalită equină de Est); WEE (encefalită equină de Vest) determină, la om, afectare generală și encefalită; afectarea generală se manifestă ca boală sistemică, sindrom viral febril (febră, cefalee, mialgii).

Existența bolii și morții la cai alături de evoluția epidemică a unei boli febrile sugerează o expunere masivă la alfavirusuri. Sechelele infecției cu alfavirusuri sunt foarte variate. In funcție de virusul implicat, encefalita produsă de alfavirusuri se prezintă cu simptomatologie complexă: febră, cefalee, confuzie, obnubilare, disfagie, convulsii, pareze, ataxie, mioclonii sau paralizii de nervi cranieni.

O caracteristică esențială a VEE ca armă biologică o constituie faptul că evoluția la om este totdeauna simptomatica (43). Bolnavii manifestă: prostrație, frisoane, febră înaltă (38,5°-4O,5°), cefalee și oboseală. Durerile faringiene, fotofobia, mialgia și voma sunt frecvente, dar numai 0,4-4% dezvoltă semne neurologice. Supraviețuitorii după VEE recuperează complet implicațiile neurologice.

Manifestările clinice în EEE și WEE sunt similare. Adulțiiprezintă în mod obișnuit sindroame febrile cu durata de 11 zile înainte de debutul bolii neurologice (44). Simptomatologia debutează cu adinamie, cefalee, febră, urmate de greață și vomă. Viremia este detectabilă în perioada febrilă (1). In următoarele zile, simptomatologia se intensifică, se adaugă, apoi coma. Nu se cunoaște morbi-ditatea și mortalitatea în transmiterea infecției prin aerosoli.

în toate cazurile de encefalită equină virală, apare leucopenie precoce, urmată apoi de leucocitoză; creșterea asparattransa- minazelor serice în VEE; implicația sistemului nervos central se determină modificări ale LCR: pleiocitoză

limfocitară.

EEE (encefalita equină de est) este cea mai severă dintre encefalitele arbovirale (1): mortalitate crescută și sechele neurologice (45). Mortalitatea este estimată la 50-75%, dar infecțiile medii și asimptomatice nu simt raportate. Până la 30% dintre supraviețuitori se vindecă cu sechele neurologice: convulsii, paralizie spastică, neuropath ale nervilor cranieni (1). Ca și infecția cu VEE, WEE este mai puțin virulentă pentru adulți decât pentru copri, cu mortalitate și sechele neurologice mai reduse. Vârstnicii și copiii cu WEE dezvoltă mai multe sechele și mortalitatea este de 10%. Mii de bolnavi rămân cu deficiențe motorii, iar copiii dezvoltă sechele invers proporționale cu vârsta.

Diagnostic și tratament

Testele serologice și izolarea virusului asigură diagnosticul de encefalită cu alfavirusuri. In primele zile de la debut, în cursul bolii nespecifice febrile, se poate izola virusul din serul bolnavilor sau chiar din spălătură f aringiană; viremia este greu de probat după apariția semnelor de encefalită, dar se poate recurge, cu succes, la hemaglutino inhibare, ELISA și seroneutralizare începând din a doua săptămână de boală. In etapa acută sunt prezenți anticorpii I.G.M. Neutralizarea încrucișată sau analiza secvențelor de nucleotizi pot identifica subtipurile de VEE: testele de neutralizare elimină reacțiile încrucișate cu alte alfavirusuri. Virusul a fost izolat din LCR (în cursul vieții) și din creier (postmortem).

Nu există tratament specific pentru encefalitele cu alfavirusuri. Tratamentul este simptomatic (anticonvulsivant și protecția căilor respiratorii). In WEE este necesar să se recurgă uneori la medicație antitermică agresivă. Experiența a arătat că terapia cu seruri neutralizante este ineficientă în cazurile în care s-au instalat semnele de afectare a creierului. Protecția împotriva infecției transmisă parenteral cu virusurile encefalitelor equine este bine codificată dar transmiterea prin aerosoli este greu de combătut.

Vaccinul împotriva VEE a protejat eficient personalul de laborator, dar vaccinul este reactogen (mai mult de 20% dintre cei vaccinați prezintă febră, adinamie, cefalee, jumătate dintre aceștia trebuie să rămână la pat pentru 1-2 zile). Este sub testări un vaccin inactivat cu formol împotriva VEE, WEE și EEE, dar necesită multe inoculări și este slab imunogen. Un vaccin aflat în experiment preparat printr-o mutație genetică pare a fi promițător (42).

Febra hemoragică virală

„Sindromul febrei hemoragice virale" (FHV) este un concept clinic utilizat pentru a descrie boala asociată cu infecția produsă de variate virusuri ARN.Sindromulfebreihemoragice virale (FHV) este o boală acută febrilă caracterizată prin adinamie, prostrație, semne generale de permeabilitate vasculară și tulburări circulatorii. Reducerea volumului sanguin, „amenințătoare de viață" este rară, cu toate că leziunile vasculare endoteliale dau naștere la sângerări importante. In patogenie este implicată mai degrabă secreția de cytokine și apqptoza decât invazia virală directă a țesuturilor (46,47).

In ciuda taxonomiei diverse, virusurile febrei hemoragice sunt toate virusuri ARN transmise omului prin contact cu rezervorul de animale infectate sau vectori (artropode) a căror distribuție în natură determină parțial aria geografică a acestor boli (1). Schimbările demografice au amplificat expunerea umană la aceste virusuri; în plus față de potențialul natural al bolii, agenții febrei hemoragice virală simt implicați în amenințarea cu arme biologice. Virusurile

au o infecțiozitate înaltă sub formă de aerosoli; evoluează cu morbiditate mare și în unele cazuri cu mortalitate mare (46,47); se replică suficient de bine în culturi de celule pentru a putea fi transformate în arme biologice.

Febra hemoragică este produsă de familiile (virale): Arenaviride, Bunyaviride; Filoviride; Flaviviride.Arenaviridele includ: Lassavirus și febrele hemoragice: argentimene, boliviene, venezuelene și braziliene (Junin, Machupo, Guana rito și Sabia). Recent s-a adăugat la arenovirusuri White rwater Arrayovirus care a evoluat ca boală fatală umană în California.

Printre Bunny aviride sunt incluse: virusul febrei Văii Rift (FWR) care provoacă o boală majoră în Africa asociată frecvent cu creșterea densității țânțarilor; virusul Febrei Hemoragice Crimeea-Congo (FHCC) care este transmis de căpușe și este asociat adesea cu o febră hemoragică severă în Europa, Africa și Asia, inclusiv Rusia în anul 1999. Există asocieri frecvente între FHCC și epidemii de dimensiuni mici centrate pe spital; Hantavirusurile, spre deosebire de alte bunnyaviride, nu sunt transmise prin artropode, mai degrabă omul este infectat prin contactul cu rozătoarele infectate și excrementele acestora. Hantavirusurile simt deopotrivă amenințătoare (prin infecție) atât pentru structurile militare, cât și pentru populația civilă (48). Hantavirusul nu este amenințător ca armă biologică (se replică greu în culturi celulare).

Filoviridele au potențial amenințător ca arme biologice; sunt incluse între filoviride virusul Febrei hemoragice Ebola și Virusul bolii Marburg.

Din punct de vedere epidemiologie filoviridele evoluează exploziv, delimitat (geografic și în timp) (1). Epidemia originală de boală Marburg (1967) a acumulat 31 bolnavi și 9 morți. Virusul Ebola a evoluat simultan în epidemii explozive în anul 1976 în Zair și Sudan cu mortalitate de 92% și respectiv 53%. In ambele cazuri transmiterea a fost exacerbată nozocomialprin instrumente și seringi infectate. După 20 ani de liniște, virusul Ebola a evoluat într-o epidemie explozivă în Uganda.

Virusul febrei galbene este un alt virus inclus în etiologia febrelor hemoragice (51) și, în ciuda infectivității înalte prin aerosoli, nu este considerat ca un agent biologic amenințător ca armă biologică, pentru că există un vaccin sigur și eficient; trebuie păstrată supravegherea pentru ca,

similar cu variola, să nu se acumuleze o masă receptivă importantă.

Tabloul clinic

Manifestările clinice dominante în sindromul febrei hemoragice este consecința leziunilor microvasculare și modificărilor în permeabilitatea vasculară (1). Inițial se constată infecția conjunc- tivală, hipotensiune, sângerări, peteșii.Tabloul complet al sindromului febrei hemoragice virale evoluează cu șoc, hemoragii pe mucoase, generalizate, care sunt adesea acompaniate de implicări neurologice, hematopoetice și pulmonare (1). Afectarea hepatică este obișnuită dar icterul este prezent numai în febra galbenă. Insuficiența renală este propoțională cu compromiterea cardiovasculară.

Febra hemoragică virală are tablou clinic unitar dar unele particularități servesc pentru a sesiza virusul implicat. In febra Lassa manifestările hemoragice și neurologice sunt rare. In infecțiile cu Arenavirusurile Sud-Americane (Junin și Machupo) implicarea neurologică și hemoragiile sunt importante. Virusul Febrei Hemoragice din Valea Rift produce numai într-o mică proporție hemoragii din cauză că tropismul virusului este în princ ipa1 hepatic „virus hepatrop - cu toate că epidemiile recente au evoluat cu letahtate mare. In acest tip de infecție retinita hemoragică este foarte frecventă (1). Hemoragiile sunt foarte frecvente (1) în infecția FHCC care evoluează cu dezvoltarea sindromului de coagulare diseminată intravasculară (CDI). în infecția cu virusul Marburg și Ebola apare rashul maculo-papular și coagularea diseminată intravasculară, factor major în stadiul final al leziunilor; apoptoza endoteliilor vasculare este un element esențial în patogenie (1).

Diagnostic și tratament

Febra hemoragică virală poate fi suspectată la orice bolnav care prezintă semne de boală severă febrilă, semne de implicare vasculară apărută la bolnavul care a călătorit într-o zonă endemică sau când este suspectată o amenințare cu arme biologice. Diagnosticul definitiv al cazului index necesită diagnostic virologie specific. Mulți bolnavi se prezintă cu viremie detectabilă prin ELISA sau/și PCR; ELISA poate detecta precoce răspunsul în anticorpi IGM chiar în cursul bolii acute (1). Izolarea definitivă a virusului se face în laboratoare specializate și protejate (nivelurile 3 și

4). Diagnosticul definitiv retrospectiv poate fi realizat pe țesuturi fixate în formal (1).

Bolnavii cu febră hemoragică virală beneficiază, prin internare în spital, de protecția fragilității patului vascular. Eventualele infecții trebuie atent îngrijite și tratate agresiv. Tehnicile invazive sunt amânate, sângerările mai puțin severe nu trebuie tratate, iar cele severe prin terapie de înlocuire (1). La apariția CDI, se adaugă heparina sub controlul laboratorului.Terapia hipertensiunii și șocului este dificilă, înlocuirea pierderilor induc ușor edemul pulmonar. Natura difuză a leziunilor vasculare induce suferința multiorgan care impune măsuri de terapie intensivă.

Ribavirina și-aprobat eficiența împotriva unor agenți etiologici ai Febrei Hemoragice Virale (1). Tratamentul în Febra Lassa este mult mai eficient dacă se începe în primele *7* zile de boală. Datele recente susțin extinderea terapiei cu Ribavirină în celelalte febre hemoragice virale (Junin, Febra hemoragică boliviană, FHCC. In schimb studiile clinice în infecțiile cu Filovirusuri și Flavirusuri susțin ineficiența terapiei cu Ribavirină. Febra hemoragică argentiniană (în primele 8 zile de la debut) răspunde favorabil la administrarea de plasmă de convalescent în cantități și concentrație de anticorpi neutralizanți suficienți; același răspuns a fost obținut și în febra hemoragică boliviană. Eficacitatea terapiei imune în febra Lassa și FHCC este redusă, iar în infecțiile cu virusul Ebola experimentul a fost negativ. In perspectivă se pregătesc formule terapeutice cu anticorpi monoclonali (1).

In febra galbenă există un vaccin sigur și eficient. Prepararea de vaccinuri pentru protecția împotriva infecției cu celelalte virusuri implicate în producerea febrei hemoragice virale este în curs de definitivare, fără să se fi realizat studii epidemiologice corespunzătoare pentru introducerea în programele de vaccinare din zonele geografice interesate.

Toxinele botulinice

Toxinele botulinice sunt proteine cu greutatea moleculară în jur de 150.000 produse de bacteria anaerobă Clostridium botulinum. Există șapte toxine distincte, dar înrudite (1), notate cu litere A-G, produse de diferite sușe de C.

botulinum; toate toxinele produc manifestări similare după inhalare sau ingestie.

Numeroase cazuri de botulism apar după consumul conservelor, preparate și conservate necorespunzător (conserve domestice); unele țări au transformat sau sunt suspectate că au transformat aceste toxine în arme biologice (53).

In contact cu aerul, toxina botulinică își reduce drastic toxicitatea, ceea ce îi diminuează capacitatea de amenințare ca armă biologică și o limitează la sabotajul rezervelor de hrană.

Tabloul clinic

Toxinele botulinice sunt considerate cel mai toxic compus cunoscut; doza letală este de numai 0,001 pg/kg corp (toxină A) administrată oral sau în injecții. Toxina botulinică este de 15.000 ori mai toxică decât agentul nervos VX și de 100.000 ori mai toxic decât gazul Sarin administrat pe aceleași căi (oral sau în injecții). Doza letală în expunerea prin inhalație la om este de 0,07|ig/kg corp. („William C. Patrick HI personal Comunication", citat de 1).

Toxina botulinică acționează la joncțiunea neuromusculară, și la locurile autonome colinergice (54). Toxina previne secreția presinaptică a acetilcolinei și blochează neurotransmiterea. întreruperea neurotransmiterii produce paralizii bulbare și slăbiciunea musculară din botulism (1).

Debutul botulismului inhalațional este dependent de doză și se produce de la 24-48 ore până la câteva zile după expunere (55). Paraliziile bulbare debutează cu simptome oculare: estomparea vederii cauzată de midriază, diplopie, ptoză palpebrală și fotofobie, pe lângă alte semne bulbare, ca disartria, disfonia și disfagia. Urmează paraliziile asimetrice ale mușchilor scheletului, oboseală progresivă care poate culmina lesne cu insuficiență respiratorie (1). Bolnavul cu botulism alimentar poate progresa de la debut la insuficiență respiratorie (simptomatică), într-un interval de 24 de ore.

Examenul fizic al bolnavului evidențiază un bolnav alert,

orientat și af ebril, se poate înregistra h ipot ensione postulară. Mucoasele sunt uscate și cu depozite (cruste); reflexul de înghițire poate fi absent (1). Pupilele fixe și dilatate; ptoza palpebrală și paraliziile mușchilor extraoculari sunt prezențe frecvente. Apare în grade variate oboseala musculară în funcție de progresia intoxicației o dată cu paralizia mușchilor respiratori, bolnavul devine cianotic sau manifestă narcoză (intoxicație) cu bioxid de carbon (retenție).

Diagnostic și tratament

Intoxicația cu toxine botulinice este sugerată de un bolnav afebril, cu paralizii progresive descendente bulbare și paralizii ale mușchilor scheletului (tipice pentru botulism), care provine dintr-un focar epidemic. Diagnosticul diferențial se poate face, în unele cazuri, cu alte tulburări neuromusculare. Sindromul Guillain-Barré, Miastenia gravis etc. Testul cu edofromium
(Tensilon) poate fi tranzitoriu pozitiv în Botulism, astfel că nu servește diagnosticului diferențial cu myastenia (1). Testele de laborator au o valoare limitată, detectarea toxinei botulinice în ser sau scaun în botulismul alimentar este posibilă; toxina aerosa- lizată, de obicei, este nedetectabilă.

Supraviețuitorii nu dezvoltă anticorpi (1), toxina poate fi detectată prin tehnica ELISA de pe mucoasa nazală în primele 24 ore după inhalare; tehnica ELISA oferă rezultate comparabile cu testul biologic pe șoarece (1).

Paralizia respiratorie este complicația cea mai severă și cea mai producătoare de deces. Traheostomia, intubația și ventilația asistată pot reduce mortalitatea sub 15%. (56) Recuperarea poate dura săptămâni sau luni.

După inhalarea de toxină botulinică, administrarea de antitoxină botulinică înainte de apariția semnelor clinice previne apariția acestora; administrarea antitoxinei are rațiune numai înainte de „stabilizarea" bolii. Există riscul după administrarea de antitoxină (preparată pe animal) să se producă șoc anaf ilactic și boala serului (1). înainte de administrare se testează sensibilizarea pacientului (anterioară). Vaccinul este în curs de experimentare.

Enterotoxina stafilococică B

Enterotoxina stafilococică B este ima dintre enterotoxinele produse de stafilococul auriu; Enterotoxina B este o exotoxină secretată de stafilococ și este denumită enterotoxină întrucât acționează asupra tractusului gastro-intestinal. Enterotoxina stafilococică B este una dintre toxinele pirogenice stabile care provoacă intoxicație alimentară la om după ce a fost produsă prin manipularea neigienică a unui produs alimentar care apoi a fost consumat. Datorită toxicității extreme ca incapacitant, expunerea inhalațională la toxină produce numeroase persoane bolnave, solicitante de ajutor medical după câteva ore de la expunere (1).

Enterotoxina stafilococică B este relativ stabilă în aerosoli. Induce simptomatologie după inhalarea umană a unor cantități mici. Inhalarea unei doze cu mai mulți logaritmi mai mică decât doza letală este suficientă pentru a induce incapacitate (1). Chiar dacă enterotoxina B nu este letală într-o proporție mare, poate realiza incapacitate pe mai mulți kilometri pătrați dedesubtul ariei de răspândire ca armă biologică. Această toxină poate fi folosită teoretic de forțele speciale sau teroriste pentru sabotajul alimentar sau în mici aprovizionări cu apă.

Tabloul clinic

Toxina stafilococică B inhalată produce modificări fiziopatologice, inclusiv leziuni sistemice și chiar șoc septic. Multe dintre tulburările produse de enterotoxinele stafilococice B sunt mediate de interacțiunea cu sistemul imun al gazdei. Aceste exotoxine sunt un foarte puternic activator al celulelor T și sunt considerate ca superantigeni bacterieni și stimulenți ai producerii de cytokine de către sistemul imun celular (1, 57). Cytokinele secretate mediază multe dintre efectele toxice.

Expunerea inhalațională produce în principal boală clinică și incapacitate; intoxicația poate fi letală.

Intoxicația cu enterotoxină B debutează clinic în 3-24 ore de la ingestie cu debut brusc: febră, cefalee, frisoane, mialgii și tuse neproductivă. In cazurile severe pot apărea dispneea și durerile toracice retrostemale. La mulți bolnavi apar greața, diareea și voma însoțite de pierderi instantanee de lichide. Febra poate dura 5 zile și se notează între 39,4°C-41°C asociată cu frisoane și prostrație. Tușea poate dura până la patru săptămâni.

La examenul fizic nu se remarcă semne importante. Se întâlnesc infecția conjunctivală și hipertensiunea posturală cauzată de pierderea de lichide, excepțional poate apărea edemul pulmonar (1).

Diagnostic și tratament

Similar intoxicației botulinice, diagnosticul intoxicației cu enterotoxină stafilococică B este în primul rând epidemiologie și clinic. Simptomatologia pulmonară (febră,

tuse neproductivă, mialgii, cefalee) trebuie diferențiată de alte afecțiuni pulmonare produse de virusul gripal, micoplasma etc. dar, în intoxicația cu enterotoxină stafilococică B numărul bolnavilor care solicită asistență în primele 24 ore este foarte mare și se prezintă fără simptome pulmonare. Tendința la stabilizare a suferinței este prezentă doar în intoxicația cu enterotoxină stafilococică B, în timp ce antraxul pulmonar, tularemia pneumonică sau pesta pneumonică progresează rapid dacă nu sunt tratate. Tularemia, pesta, febra Q prezintă, spre deosebire de intoxicația inhalațională cu enterotoxină stafilococică B, semne de infiltrație pulmonară vizibile radiologie; intoxicația cu agentul nervos produc fasculații și secreții pulmonare abundente, iar în cazul martor se întâlnesc leziuni cutanate asociate cu semnele pulmonare.

Dispneea din intoxicația cu toxină botulinică este asociată cu semne importante de paralizie musculară, paralizii bulbare, lipsa febrei și uscăciunea arborelui respirator cauzat de blocada colinergică; în botulism afectarea respirației apare târziu; în contrast, în inhalarea enterotoxinei stafilococice B apare precoce (1).

In intoxicația cu enterotoxină stafilococică B semnele de laborator nu sunt de mare ajutor în diagnostic. Se notează leucocitoză, VSH crescut, după primele 24 de ore de la debut acestea simt prezente și în alte afecțiuni. La debutul simptomatic, toxina este foarte greu de detectat în ser; date experimentale arată că prezența enterotoxinei în ser este tranzitorie; se pare că enterotoxină sau metaboliții săi se acumulează în urină în primele ore după expunere și pot fi detectați în eșantioanele de urină recoltate (CTLIU, USAMRD, date nepublicate încă 1995). Recent, s-a demonstrat că la nivelul de un pg în ser sau țesuturi enteroto- xina poate fi detectată prin tehnică imună. Datorită faptului că mulți bolnavi dezvoltă răspuns semnificativ în anticorpi la toxină, serul recoltat în stadiul acut și de convalescent poate fi de folos pentru diagnosticul retrospectiv (1).

Se poate identifica toxina în secrețiile nazale prin tehnica

ELISA în primele 24 ore de la expunerea la aerosoli de enterotoxină B.

Terapia se concentrează pe măsuri suportive. Se acordă atenție administrării oxigenului, rehidratării, edemului pulmonar din cazurile severe, ventilație pulmonară și diuretice. Administrarea cortico-steroizilor este controversată. Nu există vacin uman împotriva enterotoxinei B, dar sunt vaccinuri în experiment. în experiment este și imunoterapia pasivă (1).

Toxina Ricin

Ricinul este o proteină globulară cu greutatea moleculară de 66.000 care reprezintă 1-5% din uleiul de ricin, fructul plantei Ricinus Comunnis. Toxicitatea aparține celor două lanțuri de glicoproteine. Lanțul A stopează enzimatic sinteza de proteine. Doza letală 50 (LD50) variază mult în funcție de calea de introducere în organism și specie. Atracția pentru folosirea ricinului se datorează probabil faptului că se poate procura ușor și este relativ simplu de extras (1).

Tabloul clinic

Spre deosebire de patogenitatea botulismului, intoxicația cu Ricin este dependentă de calea de administrare; în cazurile de inges- tie orală, în câteva ore, apare debutul însoțit de greață, vărsături, dureri abdominale, urmate de diaree, hemoragii rectale, anemie, crampe, dilatația pupilelor, febră, cefalee, dureri f aringiene, colaps vascular, șoc și deces. Această evoluție a fost înregistrată în numai 1,9% din cazurile de ingestie de ulei de ricin. Decesul survine de obicei în a treia zi, sau poate mai târziu - într-un caz de terorism, injectarea a 500 |ig de ricin a indus următoarele manifestări: durere locală progresivă după 5 ore; 15-24 ore mai târziu temperatură mare, greață și vărsături (internare în spital). După două zile a devenit brusc h ipotensiv și tahicardie, apoi șocat. în dimineața celei de a treia zi a devenit anurie, au apărut hematemeze și a decedat la scurt timp după aceea (1). Nu sunt date despre evoluția la om după inhalarea ricinului ci doar în experiment. Cauza decesului, la animale, după inhalare pare să se datoreze edemului pulmonar, inundației alveolare și hipotermiei.

Diagnostic și tratament

Informațiile epidemiologice sunt fundamentale pentru diagnostic. Debutul epidemic al unei manifestări clinice sistemice și pulmonare într-o populație anterior normală - sugerează inhalația de ricin. Diagnosticul diferențial include intoxicația cu enterotoxina stafilococică B, expunerea la substanțe organo-fosforice, oxizi de azot și fosgen (1). Tehnica ELISA este utilă pentru diagnosticul precoce (din secrețiile nazale) și controlul persoanelor expuse. în intoxicația orală se recurge la administrarea cărbunelui activat și a soluțiilor electrolitice. La intoxicația pe cale respiratorie se are în vedere terapia edemului pulmonar și a insuficienței respiratorii. Terapia simptomatică și terapia intensivă sunt principalele mijloace terapeutice la care se poate recurge. Nu există vaccin.**BIBLIOGRAFIE**

1. **David R Franz, Peter B Jahllng, Daniel J McClain, David L Hoover, W Rusei Byrne, Julie A Pavlln, George W Christopher, Theodore J Cleolak, Arthur M Friedlander, Edward M Eltzen Jr** -Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. Clinics in Laboratory Medicine volume 21, number 3, September 2001, p. 435-473.
2. World Health Organisation. Health aspects of chemical and biological weapons: Report of a WHO Group of Consultants, WHO, 1970, p. 69.
3. **Brachman P, Friedlander AM -** Anthrax. In Plotkin S Mortimer **E** (eds), Vaccines, Philadelphia, WB Saunders, 1994, p. 729.
4. **Meselson M,Gulllemln J, Hugh-Jones Met al -** The Sverdlosk antrax outbreak of 1979, Science, 266:1202,1994.
5. **DutzW, KohoutE-**Antrax. Pathology Annual 6209,1971.
6. **Brachman P -**1nhalational antrax. Ann **N** Y Acad Sci 167:83,1980.
7. **Abramova F, Grlmberg IM, Yampolskaya OV et al -** Pathology of inhalational antrax in 42 cases from Sverdlosk outbreak of 1979. Proc Nat Acad Sci 902291,1993.
8. **Friedlander A, Welkos SL, Pitt LM et al -** Postexposure profilaxis against experimental inhalational antrax. J Infect Dis 167:1239,1993.
9. Medical Management Guidlines. Medical Management (Antrax; Botulism; Brucellosis; Cholera; Glanders; Plague; Q Fever; Ricin; Smallpox; Staphilococcal enterotoxin B;T2 Mielotoxins; Tularemia; Venezuelan equine Encephalitis; Viral Haemorrhagic Fevers) (Last modified on March 302001 A2 Department of Health Services) httpy/www.hs.state.az.uz/phe/edc/edrp/anthrax.htm
10. Physician Protocols & Patient Information on Biological Agents. Supplement of Texas Medicine Magazine, January 2002.
11. Pomerantsev A, Staristin NA, Mockov YV et al -Expresion of cerealysine A P3 genes in Bacillus anthracis vaccine strain insures protection against experimental hemolytic antrax infection. Vaccine 15:1846,1997.
12. **Grlmout F, Verger JH, Cornells P et al -** Molecular typing of Brucella with cloned ADN probes. Res Microbiol 143:55,1992.
13. **Johans K, Foster G, Broughton ES -** The characterization of Brucella strains isolated from marine marnais. Vet Microbiol 57373,1997.
14. **Fiori P, Mastrandea G, Rapelll Pet al -** Brucella abortus infection acquired in microbiology laboratories. J Clin Microbiol 382005,2000.
15. **Mousa A, Mustaseb SA, Almudallal DS et al** -Osteoarficular complication of brucellosis. Rev Infect Dis 9:531,1987.
16. **Gatuzzo E, Alarcon GS, Bocanegra TS et al -** Articular involvment in human brucelosis. **J** Infect Dis 153:122,1986.
17. **brahlm A, Shetty SD, Suod M et al -** Genitourinary complications of Brucellosis. Br J Urol

61294,1983.

18. **Tleh T, Landover L, Mlyagawa E et al -** Primary pneumonia plague in Mukden, 1946, and report of 33 cases with 3 recoveries. J Infect Dis 82:52,1948.
19. **Butler T -** Yersinia species including plague. In Mendel F, Bennett J (eds). Principles and practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000, p. 2406.
20. **Heath D, Anderson GW, Mauro JM et al -** Protection against experimental bubonic and pneumonic plague with a recombinant capsular F1 -V antigen fusion protein vaccine. Vaccine 16:1131,1998.
21. **Cooxon J, Nottlngam J -** Survey of biological warfare, New York, Monthly Rewier Press **1969.**
22. **Marrie T—**Coxiella burnetti (Q fever) peumonia. Clin Infect Dis 21 :S253,1995.
23. **Salmon M, Howels B, Greneros EJG et al -** Q Fever in urban area. Lancet 1:1002,1982.
24. **Smith D, Welling R, Walker C et al -** The chest X-Ray in Q fever. A report of **69** cases from the **1989** West Midland outbreak. Brit **J** Radiol **64:1101,1991.**
25. **Miller R, Bates JH -** Pleuropulmonary tularemia. **AM** Rev Resp Dis **99:31,1969.**
26. **Evans A, Friedlander AM -** Tularemia. In Zajtehuk R (ed) Textbook of Military Medicine: Medical aspects of chemical and biological warfare, Washington DC, The Borden Institute, US Army, 1997, p. 503.
27. **Evans M,Gregory DW,Schafner Wet al**-Tularemia. Medicine **64251,1985.**

28. **Conoley J, Yang H, Wilson T et al -** Aerosol delivery of limfosome-encapsulated ciprofloxacin. Aerosol characterization and efficacy against Francisella tullarensis infection in mice. Antimicrob Agents Chemother 41:1288,1997.Report of the investigation into the cause of the 1978 Birmingham smallpox occurence. Her Majesti's Stationery Office 1980.
29. **Harper G** -Airborne microorganisms. J Hig **59:479,1961.**
30. **O'Tole T -** Smallpox: an attack scenario. Emerg Infect Dis 5:540,**1999.**
31. **Fenner F, Henderson DA, Alita I et al -** Smallpox and its eradication, Geneva, WH01988, pag. 1341.
32. **Allbec K -** Biohazard. New York, Random House, 1**999.**
33. Centers for Disease Control and Prevention: Human monkey pox Kassai oriental zone MMWR. Morb Mortal Wky Rep 46:371,1988.
34. **Downle A, Melkejohn M, St Vincent L et al -** The recovery of smallpox from patients and their environment in a smallpox hospital. Bull World Health Organ 25:49,1961.
35. **Zdenek J -** Human Monkeypox. Basel, Switzerland, SKarger 1988.
36. **Sarkur J, Mitra AC, Mukherjeee MK et al -** Virus excretion in smallpox. Bull World Health Organ 48:517,1973.
37. **Ibrahim S, Esposito JJ, Jahrllng PB et al -** The potential of 5 nuclease PCR for detecting a single-base polymorphism in ortopox viruses. Mol Cell Probes 11:143,1997.
38. **Wehkle P, Posch J, Richter KHet al - A** nosocomial outbreak of smallpox in a german hospital and its significance with respect to other recent outbreaks in Europe. Bull World Health Organ 43:669,1970.
39. **MacCullum F, McDonald J Jr -** Survival of variola virus in raw cotton. Bull World Health Organ 16247,1957.
40. **Bray M, Martlnlz M, Smee DF et al -** Cidofovir protects mice against lethal aerosol or intranazal cowpox virus. Chalenge J Infect Dis 181:10,2000.
41. **Davis N, Powel N, Greenwald GF et al -** Attenuating mutations in the E2 glycoprotein gene of venezuelean equine encephalitis virus. Virology 183 20,1991.
42. **Franck P, Johnson KM -** An outbreak of venezuelean equine encephalitis in man in the Panama canal zone. Am J Trop Med Hyg 19:860,1970.
43. **Hart K, Keen D, Belle EA -** An outbreak of eastern equine encephalomyelitis in Jamaica, West Indiest, Nov-Dec 1962.1 Description of human cases. Am J Trop Med Hyg 13:331,1964.
44. **Hayes R -** Eastern and western encephalitis. In Beran G (ed), Handbook series in zoonoses: viral zoonoses. BocaRaton, Fl, CRC Press, 1981, p. 29.
45. **Ludovic Păun -** Lassa fever, infection with Marburg and Ebola viruses yelow-fever. In Boli infecțioase tropicale, Ed. Med. Buc. 1979, p. 59-74.
46. **Gelsbert T, Hensley LE, Glbb TR et al -** Apoptosis induced in vitro and in vivo during infection by Ebola and Marburg viruses. Lab Invest 80:171,2000.
47. **Lee H-** Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. Rew Infect Dis, 11 :S86;49,1989.
48. World Health Organization International Study Team: Ebola hemorrhagic fever Ludou?? 1976. Bull World Health Organ 56247,1976.
49. World Health Organization International Study Team: Ebola hemorrhagic fever in Zair, 1976. Bull World Health Organ 56271,1976.
50. **Monash T -** Yellow fever: epidemies and search in the forty years and prospects for the future. AM J Trop Med Hyg 45:1,1991.
51. **Jahrllng P, Gelsberg J, Swerlngen J et al -** Endemic Lassa fever in Liberia. Trans R Soc rop Med Hyg 79:380,1985.
52. **Cochrane R -** Biological warfare research. In the United States in history of chemical warfare service in World War II, vol. 2, Frederick, MD, US, Department of th Army, 1947.
53. **Simpson J -** Peripheral actions of the botulinum toxin. In Simpson J (ed) Botulinum neurotoxins and tetanus toxins, New York Academic Press, 1989, p. 153.
54. **Middlebrook J -** Contribution of the US Army to botulinum toxin research. In Das Gupta B (ed) Botulin and tetanus neurotoxins and biomedical aspects, New York plenum press, 1993, p. 515.
55. **Benensen A -** Control of communicable diseases in man, Washington DC, American Public Health Association, 1990.
56. **Stiles B, Baveri S, Krakauet T et al -** Toxicity of staphylococcal enterotoxines potentated by

l ipopolysacharides. Infest ??? 615333,1993.
57. **Kljek T, Rosi CA, Moss Det al -** Rapid and sensitive immuno-magnetic-electro-chemiluminiscent detection of staphylococcal enterotoxin B. J Immunolog Methods 2365,2000.
58. **Nelan B -** The price of fanaticism. Time 1**995,** p. 38.

EPIDEMIOLOGIA ATACÜLÜI TERORIST Cü ARME BIOLOGICE

Abordarea epidemiologică a atacului terorist cu arme biologice și a războiului biologic a devenit o prioritate absolută în condițiile amenințării cu războiul biologic și a realității atacului terorist cu spori de antrax asupra Statelor Unite (2001). în această prezentare vor fi abordate doar particularitățile epidemiologice ale atacului terorist îndreptat asupra populației civile și a mediului înconjurător într-un teritoriu limitat geografic nu și asupra structurilor și logisticii militare, domeniu care revine celor care sunt antrenați și dotați să o facă și să riposteze specific.

Acest tip de activitate, civilă și militară, se realizează unitar prin coordonarea unică în cadrul „Planului Național de pregătire, răspuns și ripostă la atacul cu arme biologice."

Caracteristicile principale (epidemologice și clinice) ale bolilor infecțioase reprezintă un element fundamental în diferențierea evoluției naturale a atacului terorist sau a războiului biologic, responsabilitate care revine integral specialiștilor în epidemiologie și boli infecțioase susținuți de microbiologi (tabelul 1).

Apariția bruscă a bolnavilor cu simptomatologie asemănătoare într-un teritoriu limitat este sugestivă pentru a suspiciona un atac cu „arme biologice"; epidemiologii și medicii „de prim contact" sunt cei care sesizează particularitățile epidemiologice ale atacului terorist sau războiului biologic. Atacul „acoperit (atacul cu un agent biologic despre care nu există nici o informație) pune la grea încercare competența structurilor medico-sanitare de a sesiza și confirma evenimentul și de a organiza răspunsul. Investigația unei epidemii, indiferent dacă este determinată

de agenți etiologici naturali sau modificați prin inginerie genetică oferă argumente suficiente pentru a se recurge la identificarea agentului

Tabelul 1

Principalele manifestări clinice, precoce, după expunerea la agenți chimici și biologici* (3)

Manifestări +	**Agenți**
Respiratorii • Manifestări gripale	Febra Q, variola, tularemia, Febra pătată a munților stâncoși, Ebola, Febra Lassa.
Faringită • dispnee și stridor	Antrax Fosgen, Febra Q, Hantavirus, Tularemia, Pesta
Pneumonie Bronhospasm	Agenți nervoși
Dermatologice Vezicule ++, peteșii, purpură, bule ++	Variolă, Ebola, Febra Lassa, Hantavirus, febra pătată a munților stâncoși
Ulcere Leziuni corozive/arsuri	Antrax, Tularemie Gazul mustar, clorul, amoniacul
Cardiovasculare Colaps, Shock Bradiaritmie	Ricin, Hantavirus Agenți nervoși
Hematologice Hemoragie	Toxină T2
Neurologice: • Periferice • Oboseală, hipotonie • Fasciculații	Agenți nervoși, botulism
Centrale Apatie, dezorientare, comă Convulsii Meningite	Ebola Agenți nervoși Antrax
Renale Oligurie	Hantavirus
Gastrointestinale Hematemeză melenă Diaree	Antrax Toxina Shiga, enterotoxina stafilococică.

* Acest tabel nu include toți agenții biologici și chimici ci numai pe cei considerați preferați a fi utilizați în atacul cu arme biologice și chimice.

+ Spectrul manifestărilor clinice și a multor agenți poate fi limitat. Simptomele și semnele incluse în acest tabel au avut în vedere să atragă atenția medicilor asupra căilor de pătrundere a acestora în organism (de exemplu, antraxul inhalațional diferă (simptomele inițiale) de expunerea pe cale digestivă prin alimente. Febra, cefalea, voma și diareea sunt manifestări precoce comune în

multe boli.

+4- Multe dintre aceste boli care provoacă leziuni cutanate petețiale sau veziculoase debutează ca erupție maculară sau papulară.

patogen și pregătirea intervenției medicale (2). Delimitarea grupelor de populație predominant afectate, căile de transmitere a agentului etiologic, simptomatologia clinică și de laborator (nespecifică) reprezintă argumente pentru susținerea diagnosticului și sistematizarea măsurilor ce urmează a fi luate (2). Confirmarea diagnosticului etiologic prin laborator constituie condiția care permite stabilirea etiologici epidemiei (naturală cu agenți etiologici modificați genetic, sau atac cu arme biologice).

Multe, dacă nu cele mai multe boli determinate de agenți etiologici modificați, pentru a fi utilizați ca arme biologice, produc semne și simptome nespecifice care pun în dificultate pe cei care sunt implicați în stabilirea diagnosticului etiologic al cazurilor de îmbolnăvire și al epidemiei.

Particularitățile epidcmiologice care sugerează un „atac intenționat" cu arme biologice.

- Debutul unei epidemii, cu cazuri numeroase de îmbolnăvire.
- Apariția de cazuri numeroase de boli sau decese fără o explicație științifică acceptabilă.
- Apariția mai multor cazuri de îmbolnăvire cu evoluție severă decât în mod obișnuit sau care nu răspund la terapia (etiologică) uzuală.
- Delimitarea unor căi de transmitere neobișnuite pentru un agent patogen, de exemplu calea inhalațională în antrax.
- Apariția unei boli într-o arie geografică sau sezon cu transmitere redusă ori absentă.
- Apariția unor boli transmise de vectori care nu sunt prezenți în aria geografică respectivă.
- Evoluția concomitentă a mai multor epidemii de boli diferite în aceeași populație.
- Diagnosticarea unui singur caz de boală produsă de un agent etiologic neobișnuit (variola sau una dintre febrele hemoragice).
- Depistarea unei boli neobișnuite la un anume grup de vârstă.

- Apariția unui germen sau a unor variante de germeni rezistenți la antibiotice diferită de cea uzuală în aria geografică în care evoluează germenele respectiv.
- Izolarea concomitentă a unor agenți etiologici similari genetic distribuiți la date diferite și în localizări diferite.

- Depistarea de îmbolnăviri numeroase la cei expuși într-un spațiu - zonă precis delimitată, ca exemplu într-o clădire, dacă agentul biologic a fost răspândit în interior sau îmbolnăviri puține în clădirile închise dacă agentul biologic a fost răspândit în afara clădirii.Apariția de epidemii cu aceeași boală în teritorii situate la distanță mare.
- Informații despre posibilitatea (iminența) unui atac biologic; clamarea răspândirii agenților biologici de către teroriști sau agresori ori descoperirea munițiilor sau a mărturiilor despre muniții.

După ce se suspicionează un atac cu arme biologice se impune culegerea de informații epidemiologice. Se elaborează definiția de caz care va fi apoi utilizată de toți investigatorii care acționează independent în teritoriu pentru a asigura caracterul unitar al investigației și a se evita producerea „isteriei" ca rezultat al supraevaluării numărului de cazuri (1). Rezultatele investigației (numărul de cazuri) trebuie comparat cu numărul de cazuri apărut anterior în aceeași perioadă a anului și în același teritoriu pentru a se aprecia dacă există o creștere semnificativă a numărului de cazuri (1).

în final se pot estima numărul total de cazuri, aria geografică de răspândire, data la care a debutat epidemia; pe baza acestor informații se poate determina sursa (izvorul de infecție). Curba de evoluție a epidemiei se calculează prin cumularea informațiilor apărute în timp. Numărul de cazuri într-o epidemie generată de un atac cu arme biologice sau atac terorist se concentrează în prima parte a evoluției, iar vârful epidemic este situat în primele zile sau chiar ore după care evoluează, tipic pentru epidemiile cu transmitere interumană „cazuri secundare" (1).

Această curbă epidemică, caracteristică atacului cu arme biologice sau atacului terorist, permite declanșarea precoce a măsurilor de control (1).

Pentru a minimaliza consecințele unui atac biologic terorist specialiștii din sănătate si autoritățile din

sănătatea publică trebuie să conștientizeze amenințarea cu arme biologice și terorism și să practice un indice de suspiciune înalt față de posibilitatea apariției unui astfel de atac (1).

Recunoașterea și pregătirea pentru eventualitatea unui atac cu arme biologice este similar cu recunoașterea unei epidemii dezvoltate natural, dar supravegherea, combaterea, solicitările de resurse sunt de o intensitate incomparabilă (1).

Existența unei structuri puternice de sănătate publică cu posibilități reale de investigație epidemiologică, programe practice de învățământ, de întocmirea planurilor de răspuns simt esențiale pentru prevenirea și controlul epidemiilor indiferent dacă acestea apar natural sau în alte condiții.

Amenințările reale cu atacul cu arme biologice sau războiul terorist practicate în decursul timpului au fost înlocuite în unele cazuri de „amenințări false" la care teroriștii au recurs pentru a induce în sânul populației „Bioterorismul".

Numărul „alarmelor false" este suficient de mare (1) pentru a se fi realizat codificarea comportamentului individual și a structurilor social-economice în aceste situații (1):

- **Amenințarea telefonică** dar care nu „este însoțită de semnalizări aparente" se aduce la cunoștință autorităților administrative locale și autorităților de sănătate publică; nu se iau alte măsuri, în cazurile în care anunțarea pare credibilă, autoritățile de sănătate publică stabilesc măsurile și veghează să fie aplicate.
- Anunțarea p rintr-o scrisoare într-un plic, fără un conținut suspect are un risc redus, trebuie tratată similar cu anunțarea telefonică.
- **Scrisoarea sau pachetul cu conținut suspect.** In cazul în care pudra sau alt conținut s-a vărsat, măsurile, posibile de hiat, trebuie individualizate. în cele mai multe cazuri încăperea trebuie evacuată; nu se permite persoanelor neinstruite să manipuleze pachetul; se informează autoritățile locale administrative și sanitare. Persoanele care au venit în contact cu conținutul pachetului trebuie să facă duș cu apă și săpun. Antibioticele nu sunt o măsură curentă înainte de primirea răspunsului de la laborator privind conținutul pachetului. Persoanele care au fost în contact cu conținutul pachetului pot merge acasă însă rămân în contact cu serviciul epidemiologie; îmbrăcămintea este

introdusă în saci de plastic și reținută în condiții de supraveghere. Podelele, pereții și plafoanele nu se tratează cu soluții dezinfectante înainte de primirea răspunsului de la laborator. Ochelarii, bijuteriile etc pot fi dezinfectate cu soluție de hipoclorit 0,5% dacă au intrat în contact cu conținutul pachetului.

- **Expunerea la aerosoli.** Dacă se consideră că a avut loc diseminarea de aerosoli se evacuează camera, eventual clădirea, se amână contactul cu persoane din sfera spațiului contaminat (eventual). Se anunță structurile specializate în a acționa în această situație, ca și organismele de sănătate publică. Îmbrăcămintea se depune pentru decontaminare, persoanele care au fost în contact se decontaminează cu apă (duș) și săpun. Instituirea terapiei empirice rămâne la aprecierea organelor sanitare (1).

In toate aceste situații trebuie acționat cu profesionalism și cu grijă pentru a nu se produce panică.

Pentru a desfășura acest tip de activitate, epidemiologii, infecționiștii și microbiologii trebuie să posede cunoștințe suficiente despre agenții biologici care sunt deja transformați în arme biologice, de asemenea despre cei ce pot fi transformați în perspectivă în arme biologice, ca și despre căile de diseminare și consecințele diseminării pe cale respiratorie (inhalațională) sau pe alte căi (1).

Acești specialiști trebuie să recunoască clinic cazurile de îmbolnăvire induse de armele biologice și terorismul cu armele biologice, să fie capabili să aplice măsurile preventive „raționale" fără să alarmeze populația sau să inducă în rândul acestora panică.

Planurile autorităților locale de răspuns și ripostă la atacul cu arme biologice și atacul terorist biologic trebuie să urmeze cu promptitudine planul național de răspuns față de dezastre (1). Aceste planuri trebuie să detalieze măsuri specificate pentru atacul deschis cât și pentru atacul acoperit (1), precum și modalitățile de legătură cu autoritățile locale, naționale și internaționale. Sistemul de

legătură trebuie să funcționeze cu promptitudine, să fie receptiv, specific și practic.

Supravegherea epidemiologica trebuie să sesizeze orice modificare a situației epidemiologice în teritoriu și orice abatere de la evoluția normală care trebuie analizată cu promptitudine (1). Descoperirea promptă a oricărei abateri de la situația epidemică, analiza condițiilor care au generat abaterea reprezintă cheia sesizării atacului cu arme biologice (morbiditatea, în evoluția cu poartă de intrare respiratorie, digestivă, solicitările pentru examenele de laborator și utilizările de medicamente sau solicitările de asistență de urgență reprezintă domenii care furnizează informațiile.

Lista indicatorilor potențiali și utili din sistemul de Sănătate Publică incluși în Sistemul Național de Supraveghere Epidemiologică (1):

1. Bolile pe care clinicienii le raportează.
2. Decesele inexplicabile.
3. Internările în serviciile de terapie intensivă.

4. Sindroamele: respiratorii, gastrointestinale, neurologice, febrile.Solicitările repetate ale serviciilor de ambulanță: de exemplu pentru insuficiență respiratorie.
5. Creșterea numărului prescripțiilor medicale.
6. Solicitările pentru teste de laborator (de exemplu: copro- cultură).
7. Rezultatele explorării de laborator pentru aniunite boli.
8. Solicitările pentru examene radiologice pulmonare.
9. Supravegherea veterinară.
10. Absenteismul de la școală sau de la serviciu.
11. Cheltuielile de asigurare de sănătate.
12. Informațiile epidemiologice de pe Internet.

Pe măsură ce datele privind sănătatea se culeg prin mijloace automate, obținerea și analiza acestora pot deveni rutină. Aceste informații pot asigura date deosebit de valoroase pentru direcționarea activităților, alocarea de resurse greu de găsit și combaterea panicii (1,4).

BIBLIOGRAFIE

1. **David R Frantz, Peter B Jahrlng, David J, Clain MC, David L, Hoover, Wusæ Byrne, Julie A Pavlln, George W Christopher, Theodor J Cleslak, Arthur Frledlauder and Eduard M Eitzen -** Clinical Recognition and management of patients exposed to Biological Warfare Agents. *Clinics in Laboratory Mediane,* vol. 21, nr. 3, September 2001,435-437.
2. **Langmlr A, Andrews JM -** Biological Warfare defense 2, The epidemic Inteligence Service of the Communicable Disease Center. *Am J Public Health,* 42:1952.
3. American Academy of Pediatric Commitee of Environmetal Health and Comittee on infections Diseases Chemical Biological Terrorism and its impact on children : *A Subject Review Pediatrics,* vol. 105, no. 3 March 2000, p. 662-670.
4. **Pavlln J, Eitzen EM, Claudle LC III -** Biological Warfare Defense. In Kelly **P** (ed): Textbook of military Medicine: Military Preventive medicine: *Mobilization and Deployment* Washington DC, Borden Institute, 1997.

METODE DE LABORATOR PENTRÜ IDENTIFICAREA AGENȚILOR ETIOLOGICI AI ARMELOR BIOLOGICE

Profesor Dr. Olga Dorobăț

Războiul biologic constituie o amenințare importantă pentru sănătatea publică. Mulți dintre agenții etiologici ai armelor biologice simt necunoscuți pentru majoritatea medicilor și a tehnicienilor medicali.

Agenții biologici, care pot fi utilizați de către teroriști, sunt numeroși: în prezent se cunosc 37 specii bacteriene și virale, 10 toxine și organisme modificate genetic. La acestea se adaugă patogenii pentru plante și animale, anticipând un război biologic antirecoltă și antianimale.

Agenții biologici care pot firăspândiți în aerosoli stabili, cu mărimea particulelor de 1-10 țim sunt cei mai periculoși. Aceste particule pot fi inhalate și pot pătrunde în bronhiolele distale și în alveole. Alte căi de infecție sunt considerate mai puțin importante în contextul războiului de distrugere în masă. Agenții biologici foarte importanți în bioterorism sunt: Bacillus anthracis (cărbunele), Yersinia pestis (ciuma), Francisella tularensis (tularemia), variola (smallpox), toxina botulinică (botulismul) și febrele hemoragice virale (filoviruși și arenaviruși). Teroriștii pot utiliza și alți agenți și căi de expunere, cum sunt speciile *Salmonella și Shi gel la.* Ia tabelul 1 sunt redațicei mai importanți patogeni și caracteristicile lor (23). Medicii clinkieni și de laborator trebuie să știe să recunoască evenimentele neobișnuite, agenții deosebiți, precum și bolile inexplicabile.

După un atac bioterorist bolnavii se pot prezenta la medic - imediat după expunere (înaintea apariției simptomelor), cu boală acută sau în stare gravă. Dacă atacul nu a fost anunțat sau dovedit

Tabelul 1

Caracteristici ale agenților utilizați în bioterorism

Agent biologic	**Marker! de identificare**	**Prelevate clinice**	**Diagnostic**
Bacillus anthracis	Bacili Gram pozitivi Formare de spori Nehemolitic Sensibilitate la fagul gamma Capsula	Tampon nasal Fecale Exsudât din leziune Ser de la bolnavul acut și de la convalescent	Caractere de cultură Serologie Amplificare Detecție toxină Decelare antigen prin electrochemi luminiscență
Yersinia pestis	Cocobacili Gram negativi Colorație bipolară Lactozo-nefermentativ	Tampon nasal Sputa Aspirat din bubon Ser de la bolnavii acut și de la convalescent	Caractere de cultură Decelare antigen F1 Amplificare
Btucella sp	Cocobacili Gram negativi Aerobi Imobili Nefermentativi	Sânge Măduvă osoasă Ser de la bolnavul acut și de la convalescent	Caractere de cultură Serologie Tipizarefagică Amplificare
Burkholderia sp	Bacili Gram Negativi Mobili (excepție B. mallei)	Sânge Ser de la bolnavul acut și de la convalescent Exsudât leziuni	Caractere de cultură Amplificare
Francisella tularensis	Bacili Gram negativi Aerob obligatoriu	Tampcn nasal Ser de la bolnavul acut și de la convalescent	Caractere de cultură Serologie Amplificare
Toxina botulinică	Neurotoxină Proteică 150 kd	Tampon nasal Ser de la bolnavul acut și de la convalescent	Studiu imunologic Neutralizare-șoarece Amplificaregenă toxină
Ricin	Toxina proteica 66 kd	Tampon nasal Ser de la bolnavul acut și de la convalescent	Teste imunologice pentru decelare de antigen Serologie
Enteroto-toxina	Superantigene proteice 2329 kd	Tampon nasal Urina	Teste imunologice pentru decelare de

stafilococică B		Ser de labolnavul acut și de la convalescent	antigen Serologie

Tabelul 1 (continuare)
Caracteristici ale agenților utilizați în bioterorism

Agent biologic	**Markerl de Identificare**	**Prelevate clinice**	**Diagnostic**
Smallpox virus	Morfologie caracteristica	Tampon nasal Tampon faringian Exsudât leziune Ser de la bolnavul acut și de la convalescent	Microscopie electronică Cultura virală Serologie Amplificare
Venezuelan equine encephalitis virus	Virus RNA cu înveliș extern	Tampon nasal Tampon faringian Exsudât leziune Ser de la bolnavul acut și de la convalescent	Cultura virală Neutralizarea virusului Amplificare
Viral hemorrhagic fever viruses	Virișl RNA cu înveliș extern	Tampon nasal Exsudât leziune Ser de la bolnavul acut și de la convalescent	Cultura virală Imunohistochimie Amplificare

persoanele expuse se prezintă în stare acută sau grav bolnavi. Majoritatea investigațiilor microbiologice încep când agentul biologic este în concentrație mare și boala e gravă. Metodele de diagnostic care pot fi efectuate în prima parte a evoluției infecției, înainte să apară simptomele, au cel mai mare impact în îngrijirea bolnavului. Dintre acestea, metodele rapide sunt cele care pot ajuta la luarea măsurilor pentru protejarea populației. Aspectul clinic al îmbolnăvirilor produse este de multe ori al unui sindrom febril, nespecific care se poate confunda cu boli infecțioase endemice, ceea ce duce la o întârziere a începerii tratamentului și la stabilirea măsurilor profilactice. Prognosticul bolnavilor nu este de obicei bun când s- au evidențiat simptomele clinice caracteristice. In cazul în care există tratament corespunzător, cum este penicilina și ciprofloxacina pentru antrax, tratamentul

început rapid, în primele 24 ore de la expunere, crește semnificativ șansa de supraviețuire.

Metodele de diagnostic de laborator, bazate pe suspiciunea clinică, îmbină tehnici clasice - cultivarea, imunodiagnosticul cu tehnici modeme cum este amplificarea genelor. Nici o metodă singură nu este capabilă să deceleze și să identifice un agent patogen în toate cazurile. In funcție de aspectul clinic se utilizează tehnicile cele mai performante. Tehnici modeme - electrochemilu-*Metode de laborator pentru identificarea agenților etiologici ai armelor biologice /* -| -p miniscența și analiza rapidă a acizilor nucleici pot confirma identificarea în mai puțin de 6 ore.

Măsuri de protecție în laborator

Măsurile de protecție în cazul laboratorului pot fi limitate la reducerea formării de picături și aerosoli și purtarea echipamentului de protecție, întrucât porțile de intrare sunt reprezentate în majoritate de mucoase, piele lezată, căi aeriene, tractul intestinal și ochi.

Agenții biologici și manoperele de laborator pentru izolare și caracterizare au fost clasificate în patru categorii de niveluri de siguranță (BSL = biological safety levels) (Tabelul 2).

Majoritatea agenților biologici umani necesită precauții din categoria 2. Dacă sunt necesare operații ca sonicarea, mojararea, centrifugarea și agitarea energică, operații prin care se formează aerosoli, sunt necesare măsuri de protecție din categoria 2-3. Măsuri de siguranță din categoria 4 sunt necesare dacă se lucrează cu agenți înalt infecțioși, cu cale de infectare aeriană, letali și pentru care nu simt disponibile mijloace corespunzătoare de tratament sau vaccin (45).

Tabelul 2

Recomandări de niveluri de siguranță (BSL) pentru lucrul în laborator cu agenții etiologici ai armelor biologice

BSL	Agent Infecțios	BSL	Agent Infecțios

2	Clostridium botulinum- toxina Staphylococcus aureus- Toxina Salmonella (non S. typhi) Shigella spp. Vibrio cholerae Eastern equine encephalitis virus* Western equine encephalitis virus*	3	*Brucella spp.* *Burkholderia mallei* *Hantan* *Puumala* *Seoul* *Venezuelan equine encephalitis virus* *West Nile virus*
2-3	Bacillus anthracis Burkholderia pseudomallei Chlamydia psittaci Francisella tularensis Yersinia pestis Coxiella burnetti Lymphocytic choriomeningitis virus	4	*Ebola virus Marburg virus Lassa virus Junin virus* Guanarito virus Machupo virus Smallpox virus*

* = Vaccinul este recomandat persoanelor care lucrează cu acești agenți

Dacă nu se poate lucra în acest mod, personalul trebuie să fie protejat cu măști faciale de plexiglas, ochelari de protecție, echipament de laborator, mănuși și să se lucreze în spații în care curenții de aer să fie reduși.

Nu sunt necesare măsuri speciale de dezinfecție pentru majoritatea agenților biologici. Pielea și rănile pot fi curățate cu săpun sau detergenți și apă. Hipocloritul de sodiu 0,5% poate fi utilizat timp de 10-15 min. pentru dezinfecția suprafețelor, a instrumentelor și a echipamentului. Hipocloritul trebuie îndepărtat prin clătite cu apă deoarece poate fi caustic. Se pot folosi și alți dezinf ectanți cu condiția să acționeze pe formele vegetative bacteriene, pe sporii de Bacillus și pe virusuri.

Prelevatele clinice

Tipul de prelevat clinic diferă în funcție de starea bolnavului, de agentul suspicionat și de etapa de evoluție a bolii. Tabelul 3 prezintă tipul prelevatelo! clinice. De exemplu pentru suspiciunea de Bacillus anthracis - imediat după expunere, în mai puțin de 24 ore, se recoltează probe din nas, de pe față, de pe porțiunile păroase ale feței cu tampoane de vâscoză. La fel se procedează și pentru alți

Tabelul 3

Tipul de prelevat clinic recomandat pentru diferite situații

Prelevat clinic	Imediat după expunere (0-24h)	Boala acută (sau >24 h post expunere	Boala gravă	Autopsie
Tampon nasal*	x	x		
Tampon faringian		x	x	
Ser	x	x	x	x
Sânge integral		x	x	x
Fecale		x	x	
Urină		x	x	
Spută		x	x	
Exsudât leziune		x	x	
Splină				x
Ganglioni limfatici				x
Rinichi				x

Ficat				x
Creier				x
Plămân				x

* Tampon rayon din narine și părțile păroase ale feței

agenți după expunerea la aerosoli. Recoltarea cu tamponul nu poate fi utilizată ca un triaj medical al persoanelor expuse și neexpuse întrucât nu a fost stabilită sensibilitatea metodei. Recoltarea cu tamponul din faringe poate fi folosită pentru VEE - virusul encefalitei equine Venezuelene și pentru virusul variolei. Majoritatea agenților bacterieni pot fi izolați din sânge după debutul bacteriemiei.

Metode clasice microbiologice

Cultivarea este metoda cea mai bună pentru identificarea agenților bacterieni (Tabelul 4). Metodele clasice de cultivare pot evidenția unii agenți în concentrații subletale. Laboratoarele din rețeaua de sănătate publică pot face culturi, colorații și microscopie. Sunt necesare instruiri în plus pentru identificarea unor agenți neobișnuiți. Laboratoarele trebuie dotate cu reactivi de diagnostic și aparatură necesară. Trebuie să se lucreze în hote de protecție biologică din clasa II sau IU.

Examinarea microscopică

Probele care conțin un agent biologic prezumtiv trebuie examinate la început prin microscopie - utilizând tehnici de colorare,

Tabelul 4

Limite de decelare a tehnicilor de identü ficare a *Bacillus anthracis*

Metoda de Identificare	**Limita relativă de detectare UFC/ml**	**Estimarea duratei analizei***
HHA	100.000	10-15 min
ELISA	100.000	90-150 min
Microscopie**	10.000	60-120 min
PCR	10 - 100	20-150 min
Cultivare	1	8-20 h

HHA = Hand-held immunochromatographic assay

* Nu este inclus timpul de pregătire a probei. Sensibilitatea și viteza analizei depind de concentrarea țintei și metoda utilizată

** Microscopia poate include metode simple de colorare sau imunofluorescență pentru creșterea specificității. Cele două virusuri periculoase - virusul variolei și

virusul VEE nu trebuie mânuite și cultivate fără a dispune de condiții corespunzătoare (45). Se examinează la microscopul electronic țesuturile infectate pentru a observa forma caracteristică a virusurilor. Pentru cultivare se utilizează linii celulare continue derivate din rinichiul maimuței verzi africane, BS-C-40 (derivată din celulele BS-C- 1) și celule Vero. Culturile virale sunt identificate prin imunofluorescență, anticorpi specifici monoclonali, prin ELISA sau PCR. VEE prezintă cel puțin 12 variante sau subtipuri care pot fi identificate prin analiza secvențială sau prin revers transcriptaza PCR. Alte virusuri pot fi identificate prin metode clasice.microscopia cu contrast de fază și imunofluorescență, tehnici care în decurs de o oră pot face o evaluare inițială. Examinarea pe frotiu Gram și microscopia cu contrast de fază vor permite să se observe forma bacteriei - vegetativă sau sporulată. Se poate concentra proba prin microcentrifugare și spălare ulterioară. Sporii liberi de B. anthracis nu se pot observa pe colorația Gram, la microscopul cu contrast de fază se pot vedea sub forma unor ovoizi, retractili.

Microscopia electronică se utilizează în suspiciunea de infecții virale. Pot fi evaluate în decurs de 4-5 ore probele care conțin mai mult de 100.000 unități formatoare de plaje pe ml.

Cultivarea

Medii de cultură

Majoritatea agenților bacterieni aerobi pot fi izolați prin folosirea a trei medii: geloza cu sânge de berbec 5% (SBA), agar Mac Conkey (MAC) și geloza cisteina cord cu sânge de berbec 5% (CHA). Pe mediul SBA cresc B. anthracis, Brucella spp., Burkholderia spp. și Y. pestis. Pe mediul MAC - selectiv pentru Enterobacteriacee - cresc Burkholderia spp. și Y. pestis.

Pe CHA crește în plus față de bacteriile care se dezvoltă și pe SBA și MAC F. tularensis. Se poate utiliza un mediu lichid - bulionul thioglicolat sau bulionul tripticaz soia, cu subcultivare pe mediulSBA.

Dacă se suspectează prezența altor tipuri de microorganisme se poate suplimenta setul de medii de cultură. Este recomandabil să se folosească mai multe feluri de medii de cultură.

însămânțarea și incubarea

Probele lichide se însămânțează direct pe medii de

cultură solide, cu dispersie pentru a obține colonii izolate.

Probele care nu sunt lichide se suspendă în apă sau în tampon fosfat salin în diluție de 1:10 (w/v).

Suprafețele contaminate pot fi spălate cu un volum minim de tampon fosfat salin cu 0,3% polisorbat 20. Lichidul se însămânțează cu o ansă de 10 ml sau cu pipeta în cantitate de 10-50 ml.

Toate mediile inoculate se incubează la 35° ± 2°C. Ideal mediile cu sânge se incubează în atmosferă 5% CO_2, atmosferă care facilitează creșterea bacteriilor pretențioase cum sunt unele tulpini de Brucella abortus

.Examinarea mediilor însămânțate

Se apreciază: felul și mărimea coloniilor, hemoliza, numărul coloniilor. Coloniile de B. anthracis sunt de 2-4 mm sau mai mari, coloniile de bacili Gram negativi Brucella, Burkholderia, Francisella și Yersinia sunt punctiforme, de 1-2 mm. Aspectul coloniilor este diferit în funcție de mediu, astfel B. anthracis formează colonii rugoase nehemolitice pe SBA și nu crește pe MAC. Burkholderia și Yersinia formează colonii punctiforme lactozo-negative pe MAC. Pe SBA coloniile de Brucella spp. B. mallei, B. pseudomallei și Ypestis sunt nehemolitice. F. tularensis formează colonii nehemolitice dar crește numai excepțional pe SBA. Hemoliza se constată și pe mediul CHA.

Tulpinile suspecte izolate trebuie identificate prin metode clasice biochimice sau prin utilizarea de stripuri în sisteme automate, prin imunodiagnostic, profilul acizilor grași, amplificare genică, molecular fingerprinting și trebuie să se testeze sensibilitatea la antibiotice.

Pentru fiecare probă examinată se apreciază numărul și proporția fiecărui tip de colonii. Unele probe, cum sunt plicurile cu pulberi conțin flora mixtă - bacterii care se găsesc în mod normal pe piele, pe plic, timbre și hârtie (Staphylococcus epidermidis, bacterii corineforme, Streptococcus spp). Probele aparținând armelor de distrugere în masă conțin de obicei culturi pure în concentrații mari. Microbiologul trebuie să cunoască flora normală din fiecare tip de prelevat. Unii agenți infecțioși ca B. anthracis, F. tularensis și C. botulinum pot fi găsiți în cantități mici în probe de mediu, în funcție de condițiile locale.

Variatele tehnici de identificare a Bacillus anthracis (23) și limitele metodelor sunt figurate în tabelul 4.

Metode imunodiagnostice

Pentru confirmarea unui diagnostic clinic se utilizează în mod obișnuit decelarea antigenelor și anticorpilor specifici. Metodele imunologice sunt în general mai puțin sensibile în punerea în evidență a majorității agenților

biologici periculoși decât cultivarea și amplificarea genică. Pentru utilizare clinică sunt immuno- fluorescența, immunohistochimia și ELISA.

Metodele imunodiagnostice pot fi folosite numai după cunoașterea limitelor de sensibilitate și specificitate. Fără o concentrare a probei sensibilitatea multor metode imunodiag- nostice este de 100-1000 ori peste doza infecțioasă estimată. Unele teste nu au specificitatea necesară, spre ex. bacteriile din grupul B. cereus au antigene de suprafață asemănătoare cu B. anthracis. In prezent se evaluează un reactiv care conține anticorpi specifici pentru antigenele de suprafață ale sporilor de B. anthracis.

Ca metode de screening clinic se folosesc ELISA, immuno- hishochimia, immunofluorescența împreună cu colorația Gram sau altă colorație. Toate studiile imunologice necesită confirmări prin metode de identificare.

Punerea în evidență a anticorpilor în serul bolnavilor nu este de cele mai multe ori folositoare întrucât în cazul agenților etiologici ai armelor biologice moartea survine înaintea apariției unui răspuns imun.

Metode de biologie moleculară

Pentru identificarea unor organisme neviabile în concentrații mici sau inactivate se preferă metodele de biologie moleculară. Utilizarea PCR (polymerase chain reaction) pentru identificarea agenților infecțioși constituie o metodă de rutină pentru multe dintre marile laboratoare clinice și pentru centrele de referință. S-au făcut studii pentru evidențierea agenților etiologici ai armelor biologice prin amplificare genică (Tabelul 5). Deși sensibile, metodele clasice de amplificare genică sunt deseori scumpe, laborioase și necesită personal cu înaltă calificare.

Prepararea probelor

Analiza genelor se bazează pe obținerea acizilor nucleici purificați, manoperă care durează uzual 2-6 ore în

funcție de metoda utilizată. Cele mai sigure metode se bazează pe amestecarea probei la recoltare cu un agent denaturant ca fenol/ cloroform pentru ADN și RNA sau cu guanidina hidroclorică numai pentru RNA. Probele astfel recoltate pot rămâne stabile timp de un an la temperatura camerei. Din aceste probe acidul nucleic este extras cu un solvent organic, precipitat cu isopropranolol sau ethanol și resuspendat într-un volum redus. Prin metodele de extracție organică, care durează 30 min -1 h, se

Tabelul 5

Ținte moleculare pentru identificarea agenților etiologici ai armelor biologice

Agent biologic	**Gena țintă**
Bacillus anthracis	capA, cap B, capC Ba813 lef, cya, pag
Yersinia pestis	pst caf 1, YopM, pia irp2, fur
Brucella spp.	omp2a, omp 2b OMP 25, OMP 31 IS711
Burkholderia spp.	23sRNA
Francisella tularensis	tu14 FopA
Toxina botulinică	A, B, C, D, E, F, G
Enterotoxinele stafilococice	entA, entB, entC, entD, entE eta, etb, tst
Virusul variolei	HA
Virusurile encefalitelor equine VEE, EEE, WEE	E1, E2 C, NSP1
Virusurile febrelor hemoragice Arenavirusuri, filovirusuri, hantavirusuri	NP, GPC L G1,G2

inactivează agenții cu patogenitate mare, se inactivează nuclea- zele, se elimină inhibitorii posibili ai enzimelor utilizate în PCR și în alte tehnici de amplificarea ADN-ului și se poate recupera ARN-ul. Pentru ARN probele trebuie ținute la frigider întrucât la temperatura camerei RNaza degradează ARN-ul. Sângele se refrigerează, nu se congelează pentru a nu se liza hematiile deoarece hemul

inhibă PCR-ul. Metodele rapide comerciale folosesc pentru liza bacteriilor și virusurilor detergenți sau enzime. Se concentrează acidul nucleic, se elimină contaminanții, se adsoarbe acidul nucleic pe silicagel sau sfere magnetice sau se filtrează prin hârtie de filtru specială care leagă stabil DNA-ul sau adsorbție pe coloană. Dacă proba este uscată pe hârtie de filtru specială, aceasta este stabilă o perioadă îndelungată și poate fi expediată fără a fi menținută la rece. Agenții etiologici ai armelor biologice pot fi purificați în cel mult 50 minute prin folosirea metodei bazate pe hârtie de filtru specială. Pentru bacteriile sporulate identificarea prin metoda amplificării este dificilă deoarece trebuie lizați sporii. Se poate obține germinarea sporilor în timp de o oră și apoi se începe extracția. O metodă mai rapidă include folosirea ultrasunetelor, încălzirea la 95°C timp de 10 min. și centrifugarea.

Prepararea ADN-ului sporilor de Bacillus este posibilă în 30 sec. printr-o metodă nouă de utilizare a ultrasunetelor (micro- sonicare) (8, 9, 55).

Tehnica PCR

Tehnica PCR, pusă la punct în 1983, este o metodă de amplificare a acizilor nucleici specifici - ADN sau RNA. Deoarece RNA-ul nu poate fi utilizat ca tipar pentru PCR se utilizează o tehnică care cuprinde două etape: prima constă în revers transcripția RNA în cDNA, a doua este amplificarea (RT-PCR). Metoda PCR, de amplificare a ADN sau cADN, are o sensibilitate mare în decelarea și confirmarea prezenței unui agent infecțios într-un prelevat, inclusiv în preparate fixate cu formalină sau parafină, în preparate intens contaminate sau conservate necorespunzător, prelevate la care nu se obțin culturi pozitive. In metoda standard PCR o pereche de primeri oligonucleotidici sunt aleși pentru a se lega de capetele 5' și 3' ale secvenței țintă rezultând 75-5000 perechi de baze. In metoda standard PCR sunt trei reacții controlate termic : denaturarea la 95°C timp de 1 min., hibridizarea la 50-60°C timp de 1 min. și elongarea la 72°C timp de 2-3

min. Aceste trei reacții sunt repetate de aprox. 30 ori în decurs de 2-3 ore după care urmează analiza produsului post PCR. Pot apărea reacții fals pozitive datorate contaminării.

PCR cuplată cu reacții de hidroliză a probei, ca TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA) a demonstrat că timpul real de detecție a PCR este o realitate (24,35,36). Au fost puse la punct peste 50 teste bazate pe reacții chimice pentru 26 agenți inf ecțioși. Există mai multe termocicloare care decelează semnalul fluorescent: Applied Biosystems (Foster City, CA), Roche Diagnostics (Indianapolis, IN), Idaho Technologies (Salt Lake City, UT), Cepheid (Sunnyvale, CA) și Bio-Rad (Hercules, CA). Identificarea agenților etiologici ai armelor biologice în 20-40 min, după purificarea acizilor nucleici este posibilă prin utilizarea termocicloarelor foarte rapide cum sunt LightCycler (Roche Molecular System), Ruggedized Advanced Pathogen Identification Device (RAPID, Idaho Technologies) și SmartCycler (Cepheid). In laboratoarele medicale s-a preferat testarea cu RAPID și SmartCycler XC. Ambele instrumente au o limită de decelare identică de 10 fg pentru gena țintă a antigenului protector a Bacillus anthracis în mai puțin de 30 minute după prelucrarea probei. Prin utilizarea noilor tehnici de prelucrare, identificarea prezumtivă a majorității agenților biologici poate fi făcută în 2 ore sau mai puțin utilizând metode rapid fluorescente, comparativ cu aprox. 6 ore prin metodele vechi PCR.

Amplificarea unui singur set de gene poate fi nesatisfăcătoare pentru identificare, deoarece pot să apară schimbări genetice în mod natural sau pot fi obținute prin inginerie genetică. Trebuie să se pună la punct seturi de probe față de mai multe gene țintă. Se desfășoară cercetări pentru noi reactivi față de alți markeri: de virulență, de gen, de patogenitate, de răspuns al gazdei. In viitor sistemele de diagnostic se vor baza pe mai mulți markeri independenți.

Decelarea produsului post amplificare

Analiza produsului post amplificare se poate realiza prin electro- foreza în gel de agarozã sau poliacrilamidă și prin colorare cu bromura de etidiu pentru a vizualiza mărimea fragmentelor ADN.

Metode de amplificarea a 16S și 23S rRNA

Eubacteriile cunoscute pot fi identificate prin genele prezente pe acidul ribonucleic ribosomal 16S și 23S. Un sistem comercial PCR care utilizează primeri 16S rRNA (Applied Biosystems, Foster City, CA) poate determina secvența genelor 16S a coloniilor izolate. Secvența necunoscută este comparată cu baza de date care cuprinde mai mult de 1200 secvențe cunoscute 16S rRNA. Numeroși agenți patogeni care produc meningite și septicemii pot fi identificați prin această tehnică în probe de lichid cefalorahidian sau sânge (29), există însă dificultăți legate de puritatea ADN polimerazei termostabile și posibilele contaminări (16).

O altă metodă, care folosind primeri universali, amplifică regiunea variabilă a genei 23S rRNA urmată de hibridizarea unui oligonucleotid, s-a arătat promițătoare pentru identificarea în 4 ore a bacteriilor din hemoculturi (1).

Metoda PCR 16S rRNA poate fi utilizată pentru evidențierea psitacozei, febrei Q și tularemiei, dar pentru alte specii (Yersinia pestis, Burkholderia mallei, Burkholderia pseudomallei, Bacillus anthracis, Brucella) nu sunt variații suficiente ale genei 16S rRNA pentru o identificare corectă.

Real-Time Polimerase Chain Reaction

Analiza simplă și automată real-time PCR a fost posibilă prin monitorizarea continuă a fluorescenței produsului PCR acumulat cu o nouă generație de termocicloare cu sisteme de spectrofhio- rometrie. Sistemele utilizează pentru monitorizarea țintei probe ADN hibridizate marcate fluorescent la capetele *5′* sau 3'. Proba fluorescentă produce semnal numai în prezența secvenței țintă. Există mai multe instrumente pentru real-time PCR care identifică mai rapid decât sistemele PCR convenționale.

Metoda permite desfășurarea simultană a amplificării și a analizei produsului, reduce timpul analizei produsului post PCR și contaminările. Instrumentele real-time PCR folosesc două cicluri de temperatură pentru a mări viteza și eficiența reacției, 40 cicluri PCR în 10-90 min. Camerele de reacție sunt miniaturizate pentru a permite un PCR eficient în volum mic, cu reducerea consumului de reactivi scumpi. Este posibil să se deceleze două sau mai multe ținte prin folosirea de reactivi fluorescenți diferiți printr-o reacție multiplex (26,14). Instrumentele pot fi conectate la calculatoare fixe sau portabile dotate cu programe concepute pentru automatizarea analizei și afișarea datelor referitoare la amplificare în diverse formate.

Tehnologia probelor fluorescente

Monitorizarea fluorescenței produselor real-time PCR este legată de două fenomene: captarea (quenching) și transferul de energie prin rezonanța fluorescentă (fluorescence resonance energy transfer- FRET) (54). Când o moleculă de fluorocrom este excitată electronic printr-o lumină cu lungime de undă corespunzătoare, molecula donor excitată poate emite o lumină fluorescentă cu lungime de undă mai mare. Emisia de fotoni fluorescenți poate fi inhibată sau captată de o moleculă acceptoare care absoarbe energia de excitație prin FRET. Un donor excitat poate transfera energia de excitație la o moleculă acceptor vecină prin FRET fără să emită lumină. Pentru un FRET eficient perechea donor-acceptor trebuie să fie apropiate, între 10-100Â, să aibă o suprapunere a spectrelor de excitație și emisie și o orientare a dipolilor aproximativ paralelă. Toți fluorocromii a

 absorbția maximă (excitarea) și emisia maximă în lungimea de undă vizibilă sau aproape de infraroșu (400-700 nm).

Coloranti care leagă DNA-ul: SYBR Green I

Cea mai simplă metodă de evidențiere a ampliconului se bazează pe legarea fluorocromului de DNA-ul dublu catenar (dsDNA). Fluorescența SYBR Green I (Molecular Probes, Eugene, OR) la bromura de ethidiu este accentuată când se leagă de dsDNA și poate fi utilizată pentru identificarea produsului prin temperatura de denaturare (Tm) în timpul PCR. Prin creșterea lentă a temperaturii ampliconului peste Tm se identifică semnalul de la produsul corect. Dacă se monitorizează fluorescența în timpul PCR și se suprapune temperaturii, se observă o scădere rapidă a fluo- rescenței la produsul Tm când este monocatenar în întregime. SYBR Green I este utilă pentru optimizarea amplificării primerilor și a condițiilor de reacție pentru a obține un singur produs (46).

Probe TaqMan Hydrolysis

TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA) utilizează 5'exonuclează Taq ADN polimerazei pentru evidențierea țintei DNA. în metoda TaqMan oligonucleotidul este dublu marcat cu un fluorocrom verde reporter la capătul 5' și cu unul orange quencher la capătul 3'. In proba intactă apropierea coloranților nu permite donorului să emită lumină (30). Dacă proba hibridizează cu ampliconul țintă, desfacerea probei prin 5' exonuclează separă cei doi coloranți. Intensitatea fluorescenței verde emise este proporțională cu cantitatea de amplicon din reacție.

Probe Fluorescence Resonance Energy Transfer Hybridization

Pentru a mari specificitatea produsului PCR se folosesc două hibridizări alăturate LightCycler (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). O probă este marcată la capătul 3' cu fhioresceina (donor FRET), cea de a doua la capătul 5' cu fhiorofor roșu (Cy5, LC-Red-640) servește ca acceptor FRET și este modificată la capătul 3' prin fosforilare pentru a nu permite extensia. Se măsoară fluorescența emisă de fhioroforul roșu. Deoarece fluorescența nudepinde de desfacerea enzimatică ireversibilă a probei, Tm probelor hibridizate poate fi precis urmărit.

Molecular Beacons (Stratagene, Lajolla, CA) este o metodă în care fhiorescența probei poate fi decelată numai la temperatura de alipire.

Hairpin Primers

Evidențierea produselor PCR cu primeri hairpin loop este comercializată de Scorpions (EuroGentec, Seraing, Belgia) și Ampliflour (Intregen Co, Purchase, NY). Primerii fluorescenți din aceste sisteme se pot utiliza atunci când probe specifice homogene nu pot fi decelate.

Multiplex PCR și coloranții reporter

Prin multiplex PCR sunt analizate mai multe ținte simultan. Metoda multiplex este avantajoasă în special în cazul când materialul biologic este limitat și când trebuie analizate multe probe (18). Este importantă alegerea quencher-ului. Probele TaqMan utilizează un quencher fluorescent (Tamra) care are o emisie$_{ma}$x la 580nm și doi coloranți reporter cu spectre de emisie separate care nu se apropie de 580nm (ex. Fam și Tet). Utilitatea multiplex PCR este limitată prin multiplele seturi de primeri competitori care produc interferență, limitând eficiența și sensibilitatea detecției.

Real-Time ADN Amplification și sistemele de detecție cu probe fluorescente ABI PRISM 7700 Sequence Detection System

Unul dintre noile instrumente de evaluare real-time

disponibil din 1996 este ABI PRISM 7700 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA). Sistemul SDS 7700, destinat probelor TaqMan, are un termociclor combinat, laser, detecție spectrofluo-rometrică și sistem software. Laserul cu argon produce lumină albastră la 488 nm pentru inducerea fluorescenței colorantului reporter. Instrumentul SDS 7700 decelează fluorescența între 500-660 nm secvențial în fiecare din 96 probe. Pot fi determinate cantitativ două sau mai multe ținte în faza exponențială a reacției PCR, când este o relație liniară între log input-ului numărului de còpii ale țintei și numărul de cicluri pentru a atinge pragul de fhiorescență (Cf). Metoda se desfășoară în patruzeci de cicluri PCR, denaturarea în 15 secunde și etapa de alipire-extensie de 1 minut, durata totală este astfel de două ore. Programul nu permite analiza în cursul desfășurării PCR, analiza este disponibilă doar la sfârșitul amplificării.

Sistemul LightCycler

LightCycler Roche este primul sistem cu adevărat rapid care prin utilizarea de recipiente tubulare capilare permite citirea fluo- rometrică în aceleași tub. Prin controlarea temperaturii prin curenți de aer se pot efectua 30 cicluri în mai puțin de 20 minute. Se pot citi trei coloranți reporter diferiți după fiecare ciclu PCR, astfel se poate opri sau extinde cercetarea.

Ruggedized Advanced Pathogen Identification Device

Ruggedized Advanced Pathogen Identification Device este un sistem portabil bazat pe tehnologia LightCycler pentru decelarea patogenilor în laboratoare militare și de medicină legală. Instrumentul posedă două tipuri de protocoale: teste screening pentru a analiza o probă pentru mai multe microorganisme simultan și analizarea mai multor probe pentru un singur microorganism. După terminarea ciclurilor de temperatură (45 cicluri în20-30minute), datele sunt trimise pe un laptop dotat cu un program Detector prin care se interpretează martorii și

testele ca pozitive, negative sau indeterminate.

SmartCyder G4, portabil și noi sisteme Real-Time

Sistemul SmartCyder (Cepheid, Sunnyvale, CA) posedă 16 reacții independente care se pot desfășura simultan într-un singur bloc de procesare.

Advanced Nucleic Acid Analyser este un sistem portabil, cu baterii, cu cicluri termale rapide și un laptop. Probele TaqMan sunt monitorizate prin utilizarea unei surse de excitare - o diodă care emite lumină albastră și două fotodiode detector cu filtre de 530 și 590 nm. Advanced Nucleic Acid Analyser analizează în 7 minute DNA-ul (6,7).

Sistemele Mx4000 (Stratagene, LaJoUa, CA) și ICycler (Bio-Rad, Hercules, CA) au surse cu variate lungimi de undă.Rotor-Gene (Corbett Research, Sydney, Australia) are două surse laser luminoase la 470 nm (albastră) și 530 nm (verde).

Tehnologii miniaturizate

Chip-ul ADN se bazează pe hibridizarea probei similar metodei Southern blott.

Se studiază un microchip bazat pe amplificare (Nanogen, San Diego, CA) pentru screeningul patogenilor prin utilizarea hibridizării ADN multiplex și decelare prin amplificarea isotermică SDA (Strand-displacement amplification). Un sistem prototip deosebește patru agenți patogeni prin porțiunea variabilă 16S rRNA intr-un format „sandwich" (17).

Metode de tipizare bazate pe DNA

DNA fingerprinting (metode pentru decelarea pattem-uluiunic al DNA) se utilizează pentru evidențierea elenelor în epidemii și pentru a urmări traseul epidemiologie al bolilor infecțioase. Metoda este folosită în SUA pentru studiul toxiinfecțiilor alimentare cu E. coli 0157: H7, Salmonella, Shigella și Listeria. Alte tehnici ca Rep- PCR (repetitive element sequence-based PCR), random amplified polymorphic ADN și altele au fost recent

analizate (2,42).

Țintele moleculare pentru identificare

Țintele moleculare pentru identificare în PCR sunt genele care codifică toxine extracelulare și factori de virulență (Tabel 5).

Pentru Bacillus anthracis se decelează genele plasmidice care codifică toxina, capsula și un factor cromozomal pentru tulpinile virulente (Ba813). Pe plasmida pXOl se decelează gena factorului letal (lef) (47), a factorului edematos (cya) (19) și a antigenului protector (pag). Pe plasmida pXO2 se evidențiază genele capsulate (capA, capB, capC) (37). Metoda real-time PCR fluorescent permite detecția B. anthracis în 20 minute (31).
Yersinia pestis posedă trei plasmide de virulență cu ținte moleculare. Se pun în evidență ținte aflate pe toate trei plasmidele pentru a decela și tulpinile care nu posedă una din plasmide. Plasmida 101-kb poartă gena pentru antigenul capsular FI (cafl) (33). Plasmida 9,6 kb conține genele pentru coagulază ș

31 plasminogen activator (pia) (52) și pesticină (pst)-bacteriocina (27). Dintre genele de patogenitate cromozomală câștigate prin bacteriofag sunt irp2, fur și cele implicate în legarea fierului (13). Se pot evidenția genele pentru antigenul V și două proteine Yop antigazdă (YopM sau Yop 1).

Deoarece bacteriile din genul Brucella cresc încet s-au pus la punct metode rapide dintre care PCR evidențiază genele omp2a și omp2b specifice de specie (3, 40, 44). Diferențierea speciilor Brucella este posibilă prin genele OMP 25 și OMP 31 (15). Elementul mobil 1S711 s-a utilizat pentru stabilirea speciei și a biovarului (11,57).

Burkholderia pseudomallei și Burkholderia mallei au operoni identici 16S rRNA, singura deosebire este un nucleotid în poziția 2143 din secvența 23S rRNA (4).

Prin PCR se poate evidenția gena 16S rRNA a Francisella tula- rensis (50) și gene specifice de gen tul4 (25, 28, 50, 51).

Tehnici PCR pot fi folosite pentru decelarea genelor toxinelor botulinice A, B, C, D, E, F - gene prezente pe cromozom, plasmide sau bacteriofag (56,22,10). Tehnica RT-PCR determină cantitativ expresia rnRNA care codifică toxina (38).

Un sistem multiplex PCR enzyme immunoassay este folosit cu un primer pentru screeningul genelor enterotoxinelor stafilo- cocice entA, entB, entC, entD, entE și altul pentru genele toxinelor exfoliative eta și etb și genele toxinei sindromului șocului toxic 1 tst (5). Decelarea entB și tst, a entA și entB, a entB, entC și tst este posibilă prin PCR (49,21,48).

Pentru virusul variolei gena pentru hemaglutinină (HA) este ținta în tehnica TaqMan, ținta prin care se diferențiază de virusurile cowpox și monkeypox (39,41).

Virusurile encefalitelor Venezuelan equine encephalitis virus (VEE), Eastern equine encephalitis virus (EEE), Western equine encephalitis virus (WEE) au ca ținte genele care codifică glicoproteina de înveliș (El și E2), proteina capsidei (C) și proteina nonstructurală 1 (NSP1)

în tehnica RT-PCR (12, 34,43, 53,58).

Dintre virusurile febrelor hemoragice arenavirusurile au fost identificate prin amplificarea segmentului S care codifică proteina nucleocapsidei (NP) și precursorul glicoproteinei de înveliș (GPC) în RT-PCR. Filovirusurile au ca ținte polimeraza (gena L), glicoproteina și proteina capsidei în RT-PCR. Porțiuni din segmentul carecodifică glicoproteinele de înveliș Gl și G2 și un segment mic care codifică proteina capsidei sunt utilizate în PCR pentru evidențierea hantavirusurilor (20,32).

Un diagnostic rapid al agenților etiologici ai armelor biologice se poate realiza prin utilizarea tehnicilor de diagnostic clasic - cultivare, studii imunologice și prin metode moleculare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anthony RM, Brown TJ, French Gl -** Rapid diagnosis of bacteremia by universal amplification of 23S ribosomal ADN followed by hybridisation to an oligonucleotide *array. J Clin Mcrobiol,* 2000,38,781.
2. **Arbeit RD**-Laboratory procedures for the epidemiologic analysis of microorganisms. In Murray PR (ed). *Manual of Clinical Microbiology,* ed. 6 ASM Press 1995, p. 190.
3. **Bally GG, Krahn JB, Drasar BS et al -** Detection of Brucella melitensis and Brucella abortus by ADN amplification. *J Trop Med Hyg,* 1992,95,271.
4. **Bauernfelnd A, Roller C, Meyer D et al -** Molecular procedure for rapid detection of Burkholderia mallei and Burkholderia pseudomallei. *J Clin Microbiol,* 1998,34,27-37.
5. **Becker K, Roth R, Peters G -** Rapid and specific detection of toxigenic Staphylococcus aureus.

Use of two multiplex PCR enzyme immunoassays for amplification and hybridization of staphylococcal enterotoxin genes, exfoliative toxin Belgrader P, Benett W, Hardley D. et al - Rapid pathogen detection using a microcip PCR array instrument. *Clin Chem,* 1998,44,2191.

7. **Belgrader P, Benett W, Hardley Det al -** PCR detection of bacteria in seven minutes. *Science* 1**999,284,449.**
8. **Belgrader P, Hansford D, Kovacs DA et al - A** microsonicator to rapidly disrupt bacterial spores. *Anal Chem,* 1999,71,4232.
9. **Belgrader P, Okusuml M, Pourahmadi F et al - A** microfludic cartridge to prepare spores for PCR analysis. *Biosens Bioelectron.* 2000,14,849.
10. **Blnz T, Kurazono H, Popoff MR et al -** Nucleotide sequence of gene encoding Clostridium botulinum neurotoxin type D. *Nucleic Acids Symp Ser.* 1990,18,55-56.
11. **Bricker BJ, Hailing SM - Differentiation of Brucella abortus bv. 1,2 and 4, Brucella melltensls, Brucella ovlsand** Brucella suis bv. 1 by **PCR.** *J Clin Microbiol,* **1994,32,26-60.**
12. **Brightwell G, Brown JM, Coates DM -** Genetic targets for the detection and identification of Venezuelan equine encephalitis viruses. *Arch Virol,* 1998,143,731.
13. **Buchrleser C, Prentice M, Carnlel E -** The 102-kilobase unstable region of Yersinia pestis comprises a high-pathogenicity island linked to a pigmentation segment which undergoes internal rearrangement. *J Bacteriol,* 1998,180,2321.
14. **Bustln SA**-Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays -2000,**25,169.**
15. **Cloeckaert A, Verger JM, Grayon M et al -** Molecular and immunological characterization of the major membrane proteins of Brucella. *Fems Microbiol.* Lett, **1996,145,1.**
16. **Corless MJ, Gulver M, Borrow R et al -** Contamination and sensitivity issues with a real-time

universal 16S rRNA PCR. J Clin Microbiol, 2000,38,1747.

17. **Edman CF, Mehta P, Press R et al -** Pathogen analysis and genetic predisposition testing using microelectronic arrays and isothermal amplification. *J InvestigMed,* 2000,48,93.
18. **Edwards MC,GibbsRA** -Multiplex PCR: Advantages, development and applications. *PCR Methods* App/,1994,3,S65.
19. **Escuyer V, Duflot E, Sezer O et al -** Structural homology between virulence-associated bacterial adenylate cyclases. *Gene,* 1988,71,293.
20. **Glbel LB, Zoller L, Bautz EK et al -** Rapid detection of genomic variation in different strains of hantaviruses by polymerase chain reaction technique and nucleotide sequence analysis. *Virus Res,* 1990,16,127.
21. **Gilligan K, Shipley M, Stiles B et al -** Identification of Staphylococcus aureus enterotoxins A and B gene by PCR-ELISA. *Mol Cell Probes,* 2000,14,71.
22. **Hauser D, Eklund MW, Kurazano H et al -** Nucleotide sequence of Clostridium botulinum C1 neurotoxin. *Nucleic Adds Res,* **1990,18,4294.**
23. **Henckal EA, Teska JD, Ludwig EA et al -** Current laboratory methods for biological threat agent identification. *Clinics in Laboratory Mediane,* 2001,21,661.
24. **Henchai EA, Ibrahim MS -** Evaluation of polymerase chain reaction assays for identifying biological agents. I n Stopa PI, Bartoszeze MA. *Rapid Methods for Analysis of Biological Materials in the Environment* Amsterdam, Olanda, 2000, p. 239.
25. **Higgins JA, Hubalek Z, Halouzka J et al —** Detection of Francisella tularensis in infected mammals and vectors using a probe-based polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg,* 2000,63,310.
26. **Hlguchl R, Fockler C, Dollinger G et al -** Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of ADN amplification reactions. *Biotechnology,* 1993,11,1026.
27. **Iqbal SS, Chambers JP, Goode MT et al -** Detection of Yersinia pestis by pesticin fluorogenic probe-coupled PCR. *Mol Cell Probes,* 2000,14,109.

2B. Junhul Z, Rulfu Y, Jianchun L et al - Detection of Francisella tularensis by polymerase chain reaction. *J Med Mcrobiol,* **1996,45,477.**

29. **Klausegger A, Hell M, Berger A et al -** Gram Type-specific broad-range pCR amplification for rapid detection of 62 pathogenic bacteria. *J Clin Microbiol,* 1999,37,464.
30. **Lee LG, Connel CR, Bloch W et al -** Allelic discrimination by nick-translation PCR with fluorogenic probes. *Nucleic Adds Res,* 1993,21,3761.
31. **Lee MA, Brightwell G, Leslie Det al -** Fluorescent detection techniques for real-time multiplex strand specific detection of Bacillus anthracis using rapid PCR. *Appi Microbiol,* 1999,87,218.
32. **Lee SH, Hong SP, Shin TC et al -** Nucleotide sequence of nucleocapsid protein (N) of Hantaan virus isolated from a Korean hemorrhagic fever patient. *ADN Seq,* 1997,7,349.
33. **Lind 1er LE, Plano GV, Burland V et al -** Complete **ADN** sequence and detailed analysis of Yersinia pestis KIM5 plasmid encoding murine toxin and capsular antigen. *Infect Immun,* **1998,66,**5731.
34. **Llnssen B, Kinney RM, Aqullar P et al -** Development of reverse trancription-PCR assays specific for detection of equine encephalitis viruses. *J Clin Microbiol,* 2000,38,1527.
35. **Llvak KJ, Flood SJ, Marmaro J et al** -Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PCR product and nucleic acid hybridization. *PCR Methods Appi,* 1995,4,357.
36. **Uvak KJ, Marmaro J, Todd JA** -Towards fully automated genome-wide polymorphism screening. *Nat* Genet 1995,9,341
37. **Maklno S, Uchlda I, Terakado N et al -** Molecular characterisation and protein analysis of the cap region, which is essential for encapsulation in Bacillus anthracis. *J Bacteriol,* 1989,171,722.
38. **McGrath S, Dooley JS, Haylock RW -** Quantification of Clostridium botulinum toxin gene expression by competitive reverse transcription-PCR. *Appi Environ Microbiol,* 2000,66,1423.
39. **Meyer P, Ropp SI, Esposito JJ -** Gene for A-type inclusion body protein is useful for a polymerase chain reaction assay to differentiate orthopoxviruses. *J Virol Methods,* **1997,64,217.**

40. **Morata P, Quelpo-Ortuno Ml, Reguera JM et al -** Posttreatment follow-up of brucellosis by PCR assay. *J Cin Mcrobiol,KM,* 37,4163.
41. **Neubauer H, Fteischl U, Ropp S et al -** Specific detection of monkeypox virus by polymerase chain reaction. *J Virol Methods,* 1998,74,201.
42. **Olive DM, Bean P -** Principles and applications of methods for DNA4?ased typing of microbial organism. *J Clin Mcrobiol,* 1999,37,1661.
43. **Pfeffer M, Proebster B, Kinney RM et al -** Genus-specific detection ofalphaviruses by a semi-nested reverse transcription-polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg,* 1997,57,709.
44. **Quelpo-Ortuno Ml, Garcia-Ordonez MA, Colomenero JDet al -** Hydrogen peroxide improves the efficiency of a peripheral blood PCR assay for diagnosis of human brucellosis. *Biotechniques,* 1999,27,248.
45. **Richmond JY, McKinney RW (ed) -** Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, ed.

    4. Washington DC, US Government Printing Office, 1999.
46. **Ririe KM, Rasmunsen RP, Wittwer CT -** Product differentiation by analysis of **ADN** melting curves during the polymerase chain reaction. *Anal Biochem,* **1997,245,154.Robertson DL, Leppla SH -** Molecular cloning and expression in Escherichia coli of the lethal factor gene of Bacillus anthracis. *Gene,* **1986,44,71.**
47. **Schmitz FJ, Stelert M, Hofmann B et al -** Development of a multiplex-PCR for direct detection of the genes for the enterotoxin B and C and toxic Shock syndrome toxin-1 in Staphylococcus aureus isolates. *J Med microbiol,* **1998,**47,335.
48. **Schumacher-Perdreau F, Akatova A, Pulverer G -** Detection of staphylococcal enterotoxin B and toxic shock syndrome toxin: PCR versus conventional methods. *ZentrablBakteriol,* 1995,282,367.
49. **Sjostedt A, Eriksson U, Berglund L et al -** Detection of Francisella tularensis in ulcers of patients with tularemia by **PCR.** *J Clin Microbiol,* **1997,35,1045.**
50. **SJostedt A, Sandstrom G, Tarnvlk A et al -** Nucleotide sequence and **T** cell epitopes of a membrane protein of Francisella tularensis. *J Immunol,* 1990,145,311.
51. **Sodelnde OA, Sample AK, Brubaker RR et al -** Plasminogen activator/coagulase gene of Yersinia pestis is responsible for degradation of plasmid-encoded outer membrane proteins. *Infect Immun,* **1988,56,2749.**
52. **Strlzkl JM, Replk PM -** Coupled **PC**R-restriction enzyme analysis for rapid identification of structural gene relationships among strains of eastern equine encephalitis virus. *Virus Res,* **1996,**43,**69.**
53. **Szollosl J, Damjanovlch S, Matyus L -** Application of fluorescence resonance energy transfer in clinical laboratory. Routine and research. *Cytometry,* **1998,34,311.**
54. **Taylor MT, Belgrader P, Furman BJ et al -** Lysing bacterial spores by sonication through a flexible interface in a microfluidic system. *Anal Chem,* 2001,73,492.
55. **Thompson DE, Brehm JK, Oultram J Det al -** The complete amino acid sequence of the Clostridium botulinum type A neurotoxin, deduced by nucleotide sequence analysis of the encoding gene. *EurJBochem,* 1990,189,73.
56. **Vemulapalll R, McQulston JR, Schurlng GG et al -** Identification of an IS711 element interrupting the wbcA gene of Brucella abortus vaccine strain RB51 and PCR assay to distinguish strain RB51 from another Brucella species and strains. *Cïn Diagi Lab Immunol,* **1999,6,760.**

Vodkln MH, Streit T, Mitchell CJ et al - PCR-based detection of arboviral RNA from mosquitoes homogenized in detergent. *Biotechniques,* 1994,17,114

PERSPECTIVE ÎN DEZVOLTAREA TEHNOLOGIEI DE PREVENIRE SPECIFICĂ (VACCINURI) ȘI APĂRARE (DIAGNOSTIC ETIOLOGIC ȘI SENSIBIL) ÎMPOTRIVA UNUI ATAC CU ARME BIOLOGICE

Un atac cu arme biologice asupra teatrelor de luptă poate produce un număr mare de îmbolnăviri pe o arie geografică întinsă; acest atac asupra populației civile poate asocia, la numărul mare de cazuri, panică, isterie și depășirea capacității de intervenție al structurilor de sănătate publică și asistență medicală (1).

Lista exhaustivă a agenților biologici care pot fi utilizați ca arme biologice (Biological Diseases /Agents Listing, Centres for Disease Control and Prevention C.D.C, 01.07.2002) este limitată cel puțin teoretic pentru moment, (din rațiuni tehnice) la agenții biologici din grupa A, a clasificării C.D.C.: Bacillus anthracis (antrax), Francisella tullarensis (tularemia), Yerssiniapestis (pesta), Clostridium botulinum (botulism), Variola major (variola), virusurile Ebola, Marburg, Lassa și Machupo (2). In ultimii 50 de ani s-au acumulat multe date cu privire la acești agenți biologici inclusiv în ceea ce privește contramăsurile medicale în cazul unui atac (1); cu toate acestea unele aspecte necesită încă acumulări.In același timp corpul medical trebuie să fie pregătit pentru eventualitatea amplificării numărului agenților biologici incluși în grupa A, ca și pentru „amenințarea reală" ce ar putea veni din partea „agenților biologici" modificați prin bioinginerie.

I. Contramăsuri împotriva amenințărilor cu războiul biologic și bioterorism

A. **Domenii în care cercetarea medicala poate contribui la fundamentarea contramasurilor:**

1. Utilizarea biotehnologiei pentru a susține prepararea unor vaccinuri, medicamente, teste clasice și modeme de diagnostic, mult mai eficiente, sigure și mai ieftine.
2. Descifrarea mecanismelor fundamentale ale producerii bolilor și a secvențelor genomice ale agenților biologici.

B. **Contramasurile împotriva amenințărilor cu utilizarea ingineriei genetice (1)**

In ultimele decenii progresele în domeniul ingineriei genetice au schimbat radical amenințarea tradițională „din partea agenților biologici naturali cu amenințări din partea agenților biologici modificați prin exagerarea virulenței, patogenicității, rezistenței la antibiotice, rezistenței în mediul înconjurător, producerea de toxine și creșterea patogenicității și a infecțiozității (reducerea dozei minime infectante).

Obiectivul contramăsurilor este de a interveni asupra proprietăților generale ale agenților biologici (modificați) și nu

asupra proprietăților specifice ale unui anume agent, și prepararea pe această bază a vaccinurilor și medicamentelor noi, precum și detectarea mijloacelor de diagnostic.

C. **Realizări în domeniul vaccinurilor împotriva agenților biologici utilizați ca arme biologice**

Pentru profilaxia infecției cu agenți biologici din grupa A a clasificării CDC a agenților biologici (3) există (doar) două vaccinuri: Antrax și variolic (1).

Prin tehnologia recombinării s-au preparat mai multe vaccinuri: „botulinum toxid (recombinant C fragment)"; next generation anthrax vaccine (recombinant protective antigen"); „equine encephalitis vaccines (recombinant infectious clones)" și „staphylococcal enterotoxine vaccine" (1).

Ultimele abordări biotehnologice în prepararea vaccinurilor implică cercetări asupra bazelor replicării și nereplicării. Mai multe dintre bazele biologice ale replicării oferă promisiuni pentru prepararea vaccinurilor polivalente (multiagent vaccines) (1).

Se consideră urgentă prepararea vaccinurilor împotriva virusurilor encefalitice: encefalitei venezuelene equină, de est și vest, întrucât aceste îmbolnăviri provoacă incapacități, pot evolua sever și cu multe sechele neurologice (1). In același timp virusurile implicate îndeplinesc „la cote înalte ' particularitățile de utilizare ca arme biologice (1).

Vaccinurile existente antiencefalită equină nu au primit licență de preparare, au imunogenicitate modestă și necesită multiple rapeluri la unele persoane (1).

Prin utilizarea tehnologiei clonei ADN infecțioase și a mutage- nezei directe se poate obține un vaccin viu atenuat modificat (1).

D. „Vaccinul multiagent" reprezintă „o provocare" pentru domeniul de cercetare în bioinginerie și tehnologia preparării vaccinurilor prin recombinare; „prepararea unui singur vaccin eficient împotriva mai multor agenți biologici (1).

Cele mai multe vaccinuri în uz împotriva principalilor

agenți biologici sunt vaccinuri monovalente: antiantrax, antipestă, antito- xină botulinică, antivariolă.

Se preconizează să se obțină vaccinuri eficiente împotriva mai multor agenți biologici prin încorporarea mai multor gene sau antigene obținute de la agenți biologici diferiți, vaccinuri care să imunizeze concomitent armatele în conflict, împotriva unui număr mai mare de agenți biologici (1).

Dezvoltarea unui singur vaccin care să imunizeze împotriva mai multor agenți biologici este similară cu utilizarea „vaccinurilor combinate": DPT (Difterie, Pertusis, Tétanos; rujeolă, parotidită, rubeolă), care și-au trecut proba timpului după mai multe decade de aplicare (1).

Acest concept este util pentru a proteja trupele în conflict atât împotriva agenților biologici amenințători cât și împotriva agenților naturali ai bolilor infecțioase (1).

Mai mult, posibilitatea de a obține imunitate proiectivă împotriva mai multor amenințări cu un număr redus de vaccinuri și cu mai puține doze înseamnă posibilități mai mari și mai puțin timp pentru obținerea protecției imune.

Pe de altă parte se reduc costurile de producție, cresc posibilitățile de preparare a vaccinurilor în aceeași bază tehnică și se scurtează timpul de obținerea licențelor de producție.

Există mai multe posibilități tehnice de a realiza producerea de „vaccinuri multiagent":

1. Vaccinia vectored vaccines
2. RNA replicons from alfa virus platforms
3. Naked DNA

Vaccinia vectored vaccines

Virusul vaccinei a fost utilizat pentru prima dată ca vector pentru vaccinul împotriva variolei. întrucât virusul vaccinei este un virus cu dimensiuni mari a putut fi ușor implicat prin inginerie genetică să exprime proteine de la alți microbi care să acționeze într-o manieră similară cu proteinele endogene ale vaccinei (1).

In acest fel corpul uman ar răspunde imun la aceste proteine (la fel ca la cele proprii vaccinei); succesul cu

acest vector a fost totuși limitat (1).

RNA Replicons From Alphavirus Platforms

O altă abordare folosește ARN replicons pentru „a livra" gene pentru antigenul străin ca parte a particulei virale. Repliconii sunt obținuți prin inginerie genetică.

Repliconii de bază includ patru gene nestructurale, 2bS promoter și secvențele terminale ale genomului VEE cu genele virale structura le scoase. Genele străine sunt inserate în locul acestor gene structurale ale VEE din care rezultă ARN-ul care se autoreplică capabil să exprime la nivel înalt genele străine. Prin contrasfecție acești ARN repliconi pot fi „împachetați" în particule virale. Fără genele structurale aceste particule „virus-like" sunt ireversibil defective, nu pot replica dar sunt capabile încă să infecteze celulele, fapt care limitează replicarea la un singur ciclu la cei vaccinați, dar permite replicarea genelor din VEE replicon și induce răspunsul imun la vaccinați

In prezent, se produc candidați la vaccin: „VEE replicon vaccine candidates" pentru: pestă, antrax, febrele hemoragice Lassa și Marburg și botulism.

Naked ADN (1)

A treia abordare pentru prepararea vaccinurilor multiagent (polivalente) împotriva agenților biologici ai războiului biologic utilizează plasmidele care încorporează ADN și un puternic promotor eukariotic pentru a asigura transcripția genelor țintă de interes în sistemul mamalian.

Metoda „Naked ADN" implică introducerea deliberată a acestui ADN plasmidic în celulele vaccinaților. Acestea induc expresia proteinelor din genele de interes și în general asigură un răspuns de lungă durată la proteina străină (4). Prin această metodă se produc candidați la vaccinurile: antiantrax, VEE, Marburg, Ebola și variolă (1).

Întrucât durata pentru producerea, administrarea și obținerea efectului protectiv imun cu vaccinurile actuale și chiar cu cele care au perspectiva introducerii în practică în viitorul apropiat este considerată prea mare, se fac eforturi pentru prepararea unor vaccinuri „mai potente" și capabile să producă un efect protectiv într-un interval de timp mai

scurt: „novei, faster-acting, mono potent vaccines" (1). Țintele pentru atingerea acestui obiectiv:

Celulele care prezintă antigenul și declanșează răspunsul imun. Tehnologia ADN pentru prepararea rapidă de noi vaccinuri. De exemplu: prin oligosinteză, secvența genomică a unui agent patogen poate fi cuplată cu robotica pentru a produce un vaccin într-o singură zi (1).

II. Progrese în domeniul diagnosticului

între momentul declanșării unui atac cu arme biologice și debutul semnelor și simptomelor clinice există un interval de timp (denumit în bolile infecțioase incubație) care este destul de extins pentru a periclita sănătatea sau chiar viața celor expuși.

Primul semn care sugerează că a fost efectuat un atac cu arme biologice este apariția unui număr neobișnuit de mare al solicitărilor pentru asistența medicală, la distanță de ore sau zile după ce agentul aerosolizat a dispărut și nu mai este detectabil (1).

Obiectivul principal în diagnosticul precoce este acela de a identifica acele persoane care au fost expuse, cât mai curând posibil după expunere, de a efectua rapid triajul cazurilor și a formula răspunsul la atac (1).

Este foarte important să dispunem de capacitatea de discriminare între un atac cu agenți biologici naturali de unul cu agenți biologici modificați genetic, ținând seama de faptul că în ambele cazuri majoritatea manifestărilor clinice de debut sunt similare debutului gripei (1).

Diagnosticul și discriminarea trebuie realizate în timp real, atât in vitro cât in vivo și pe cât posibil înaintea apariției simptomatologiei, în caz contrar se reduce timpul pentru intervenție și bolnavii mor (1). Pentru bolnavii care supraviețuiesc este urgent să se realizeze diagnosticul etiologic pentru a declanșa contramăsurile efective încă în timp util. *„în consecință, tratamentul eficient este condiționat de diagnosticul clinic precoce și identificarea agentului patogen"* (1).

Un singur sistem de diagnostic este insuficient pentru a acoperi necesitățile de diagnostic pentru toți agenții biologici care pot fi implicați sau pentru toate scenariile de bioterorism. Metodele analitice integrante includ: imunodiagnosticul, analiza acizilor nucleici și confirmarea diagnosticului (1, 3,4).

Diagnosticul integrat se compune din: diagnosticul clinic, „medical inteligence" (informații și elemente de suspiciune), specifice, metode clasice de cultură, imunodiagnostic sensibil și analiza rapidă a acizilor nucleici (1).

In ultimul timp se caută soluții pentru miniaturizarea aparaturii și scurtarea timpului pentru tehnica PCR, în vederea realizării unui diagnostic rapid.

Unele direcții de cercetare au în vedere următoarele:

- Detecția oxidului nitric expirat

Detecția oxidului nitric în aerul expirat este creditat a fi „un marker precoce" al expunerii la un agent patogen (4).

- Secvenționarea genomică

Librăria secvențelor ADN a fost dezvoltată atât de mult încât există baze de date pentru cei mai importanți agenți amenințători ai armelor biologice (1). Acestea asigură diferențierea agenților patogeni de cei nepatogeni. Compo-

nentele moleculare ale agenților patogeni pot fi luate ca ținte pentru dezvoltarea de noi metode de detecție, diagnostic și strategii terapeutice.

- Biosenzorii

Utilizarea biosenzorilor constă în creșterea și sterilizarea celulelor și țesturilor vii pe substraturi abiotice și în a identifica momentul în care există o amenințare în mediul înconjurător (prima semnalizare) din partea unor patogeni sau toxine cunoscute sau necunoscute (1). De asemenea, este de dorit să se știe exact ce fel de amenințare există asupra sistemului nostru biologic prin raportarea schimbărilor fiziologice care apar în celule și țesuturi. Celulele care asigură baza fiziologică pentru detecție pot include: neuroni, celule imune, celule endoteliale, fibroblaste, myocite, celule stern primordiale și periferice (1).

• Celule B amplificator (1)

Obiectivul acestui proiect este de a folosi celule B modificate genetic, care sunt foarte sensibile la antigenii străini, ca amplificatori pentru detecția unei singure particule de agent patogen. Proiectul Canary implică celule B modificate prin inginerie genetică, cu o proteină detectabilă în biolumi- niscență ca semnal de legare cu un antigen particular. Un aranjament al celulelor B, fiecare manipulate genetic pentru a detecta diferiți patogeni poate fi integrat într-un cip. Rezultatele preliminare demonstrează specificitate înaltă și răspuns rapid (4 citat de 1).

Intr-un alt exemplu neuronii au fost cultivați într-un format încapsulat în trei dimensiuni cu hydrogel pentru a asigura un sistem capabil să detecteze toxinele biologice în mediul înconjurător. Culturile neuronale tridimensionale vor fi încorporate într-un proiect de senzori care vor asigura măsurarea răspunsului celular care va fi realizat ca răspuns la expunerea față de toxine (6, 7, 8 citați del).

Există mai multe condiții de luat în considerație atunci când se ia decizia de a dezvolta un biosenzor bazat pe celule sau țesuturi.

Prima: biosenzorii actuali simt celule vii; trebuie asigurate necesitățile de nutrient și un fluid eficient al nutrienților.

Al doilea: trebuie perfect integrate mai multe componente majore în acest probe-transductor sistem încât să permită procesarea și schimbul de informații de la celule vii (probe) la transducerul optic, mecanic sau electric.

Al treilea: menținerea stabilității biosenzorilor în toate condițiile posibile, militare sau domestice sunt de importanță extraordinară pentru ca acest sistem să fie funcțional. Biosenzorul optim bazat pe țesuturi are o sensibilitate și specificitate înalte și capacitate de determinare între agenții patogeni și „backround noise" și va fi ușor de calibrat și folosit.

Sistemul mai trebuie perfecționat pentru a se obține stabilitatea acestuia și rezultate repetabile.

BIBLIOGRAFIE

1. **Culpeffer C Randol, Tratt D William -** Advances in Medical Biological Defense Technology Clinics in Laboratory Medicine, vol 21, Number 3, September 2001, p. 679-689.
2. Biological Disease/Agents Listing Centers for Disease Control and Prevention C.D.C., 01.07.2002. httpy/www.bt.edc.gov/Agent/agenthist.asp.
3. **Galdblatt MJ - DSO** Overview Presented at the Defense Advanced Research Project Agency 21 st System and Technology Lymfosicine (DARPATech), Dallas, Tx, September 6-8,2000.
4. **Morse SS -** Defending against biological warfare: Programs of Defense Advences Research Agency 20th Systems and Technology Symposium (DARPATech) Denver, CO, June 7-10,1999.
5. **Redolph AS -** Tissue-based biosensors. Defense Advances Research Projects Agency Biological Warfare Defense Available at: http://www.drpa.mil/dso
6. **O'Conner SM,AndvandisJD,Shapper KAM et al**-Immobilization of neutral cells, in three dimensional matrices for biosensor applications. Biosens Bioelectron 14; 871 -881,2000.
7. **Pancerazlo J J, Whelan JP, Brokholder DA et al -** Development and application of cell-based biosensors. *Ann Biomed Eng,* 27,697-7111,1999.

Rudolph AS - Tissue-based Biosensors. Defense Advanced Research Projects Agency. *Biological Warfare Defense.* Available at: http://www.darpa.mil/dso.

RĂSPUNSUL LA ATACUL CU ARME BIOLOGICE „ATACUL BIOTERORIST“

In data de 11 septembrie 2001 a avut loc „Atacul terorist" asupra Centrului Mondial al Comerțului din New-York și asupra Clădirii Pentagonului; după numai 24 de zile (4 octombrie 2001) în Statele Unite ale Americii „a fost notificat" un alt Eveniment terorist, „Atacul cu antrax 2001 USA" (1).

Atacul biologic terorist, cu spori de B. anthracis, marchează declanșarea primei epidemii de antrax transmis pe cale respiratorie (inhalational Antrax) indusă printr-un atac terorist. Ținta atacului: „populația civilă", vehiculul sporilor de antrax: „plicuri poștale" adresate unor persoane publice și private, diseminate prin Serviciul Poștal Federal.

Au fost diagnosticate 22 cazuri de antrax (11 cazuri de antrax transmis pe cale respiratorie „Antrax inhalational"), s-au înregistrat 5 decese. Mai mult de 10.000 de persoane au primit tratament profilactic după expunere; peste 20.000 au început tratamentul profilactic, tratament care a putut fi întrerupt în cazul că expunerea era infirmată (clinic și prin teste de laborator). Multe sute de persoane au fost victime ale „păcălelilor" sau alarmelor false. încă mulți au fost neliniștiți de necunoașterea situației exacte a membrilor familiei, prietenilor, colegilor. Diseminarea nu s-a limitat la teritoriul Statelor Unite, ci s-a extins la ambasadele SUA din Europa și nu numai (3,6).

Acest eveniment despre care anterior s-a afirmat că „nu va avea loc niciodată" a schimbat profund percepția cu privire la Structura și Funcționarea Unităților de Sănătate Publică, rolul și conexiunile acestora cu alte structuri de Stat și locale (Biroul Federal de Investigații - FBI;

Structurile (juridice) de aplicarea legii; Agenția Chimică și Biologică, Impactul potențial asupra mediului înconjurător, Sistemul de tratament al apelor) în cazul unui atac cu arme biologice (1, 2, 5).

La data la care a fost efectuat Atacul cu Antrax 2001, în Statele Unite erau în vigoare deciziile Securității Naționale nr. 35 și 44 emise în luna noiembrie 1969 (pentru microorganisme) și februarie 1970 (pentru toxine prin care Statele Unite adoptau politica de a nu recurge niciodată la armele biologice (4); respectiv de sistarea programului ofensiv în domeniul Armelor biologice și distrugerea arsenalului biologic existent (5).

In consecință, cercetările în bolile infecțioase au fost orientate exclusiv către măsurile defensive: prepararea testelor de diagnostic, vaccinuri, terapia în infecțiile produse de armele biologice (5), răspunsul și riposta la Atacul biologic terorist (2,5).

Această decizie se menține și în prezent, Administrația Americană (conform informațiilor din mass-media) a alocat de curând o sumă importantă pentru cercetări și preparare de vaccinuri necesare în profilaxia bolilor infecțioase indiferent dacă acestea apar în epidemii „dezvoltate natural" sau au fost determinate prin recurgerea la „Armele biologice". Decizia statuează concepția actuală în delimitarea bolilor infecțioase care, prin evoluția lor epidemică (naturală sau indusă de atacul terorist cu arme biologice), periclitează siguranța națională (14).

A. Concluzii după Atacul cu Spori de Bacillus anthracis 2001, USA

1. Departamentul de Sănătate și Servicii Umane și celelalte Agenții de Stat și Locale rămân permanent în alertă pentru a sesiza primul semn care ar sugera formularea suspiciunii evoluției epidemice a unui agent biologic natural sau imul transformat în armă biologică (1).
2. Rolul principal în descoperirea cazului inițial, într-un atac cu arme biologice, îl au medicii clinicieni și medicii specialiști în bactériologie clinică (1, 8).

3. Antrax Atac 2001 SUA a subliniat importanța „triunghiului de aur" (1):
   a. Clinician, bacteriolog clinic.
   b. Sistemul de aprovizionare al structurilor medicale.

4. Oficialii din structurile de Sănătate Publică.Prin monitorizarea:

a. Solicitărilor de asistență medicală
b. Cererilor de medicamente
c. Solicitărilor adresate serviciului de urgență și intoxicații
d. Solicitărilor adresate laboratoarelor medicale,

se pot oferi informații în legătură cu consumarea în trecutul apropiat a unui „atac acoperit cu arme biologice" (1, 5)

B. **Organizarea răspunsului față de un atac cu arme biologice se bazează pe integrarea „măsurilor specifice" în activitatea structurilor (sanitare și nu numai) existente, cărora apoi li se consolidează baza materială și modul de funcționare**

1. In abordarea atacului cu arme biologice asupra populației civile de către Structurile de Sănătate publică și Asistență Medicală trebuie să se țină seama de unele particularități:

a. Atacul cu arme biologice asupra populației civile diferă de evoluția unei „epidemii dezvoltate natural";
b. Asistarea medicală a populației expusă atacului diferă în funcție de momentul în care a fost confirmat atacul:
   - înainte de expunere
   - după expunere
   - după apariția simptomelor.

înainte de expunere: imunizarea activă (vaccinurile) sau profilaxia cu antibiotice pot preveni boala. în profilaxia generală, imunizarea activă (vaccinarea) este recomandată numai pentru grupurile militare expuse la risc nu și pentru populația civilă.

După expunere, dar înainte de apariția simptomelor, se recomandă profilaxia prin recurgerea la imunizarea activă și administrarea antibioticelor.

După apariția simptomelor clinice se aplică terapia similară cazurilor confirmate; dacă nu se confirmă se întrerupe terapia.

C. **Complexitatea intervenției unităților de îngrijiri medicale în caz de atac cu arme biologice**

1. Complexitatea răspunsului la atacul cu arme biologice, concepția, structura și aplicarea planului de răspuns al serviciilor de îngrijiri medicale impun o colaborare strânsă între Departamentul de Sănătate Publică și Servicii umane și alte structuri implicate în acest tip de evenimente.
   a. Managementul dezastrelor
   b. Structurile (juridice) de aplicare a legii
   c. Structurile informative centrale și locale
   2. Stabilirea:
   - Responsabilităților
   - Relațiilor de subordonare
- Sistemului informativ și circulația informațiilor care reprezintă domenii prin activitatea cărora se pot obține succese „numai dacă se lucrează împreună" (2).

3. Responsabilitatea față de atacul cu arme biologice impune sectorului de Sănătate Publică și Asistență Medicală să înceapă cu stabilirea priorităților (2):
   a. Protecția bolnavilor, personalului și a bazei materiale.
   b. Asigurarea îngrijirilor medicale celor care solicită asistență.

c. Protecția mediului înconjurător și al unităților care asigură îngrijiri de sănătate.

In cazul evenimentelor de dimensiuni mari punctul 3 privitor la protecția mediului înconjurător nu poate fi realizat decât cu implicarea autorităților locale care se ocupă de protecția mediului înconjurător (2).

C. **Răspunsul Sectorului de Asistență Medicală la atacul cu**

Arme biologice (schematic) (2, 3,4, 5,6, 7, 8, 9,11)

In figura nr. 1 sunt prezentate secvențele răspunsului sectorului de asistență medicală (modificat după 2).

1. **Recunoașterea evenimentului (atacului cu arme biologice)**

Atacul cu arme biologice poate fi declanșat și se desfășoară sub două forme: „deschis" sau „acoperit" (3). Pentru clasificarea tipului de atac (deschis sau acoperit) structurile informative, de Sănătate Publică și Asistență Medicală își conjugă eforturile și activitățile în conformitate cu „Planul integrat de răspuns la atacul biologic", urmând schemele din figurile 1 și 2 și în baza principiilor stabilite în tabelul 1: „Similarități și diferențe între investigațiile de Sănătate Publică și cele de Aplicare a legii (juridice) (5).

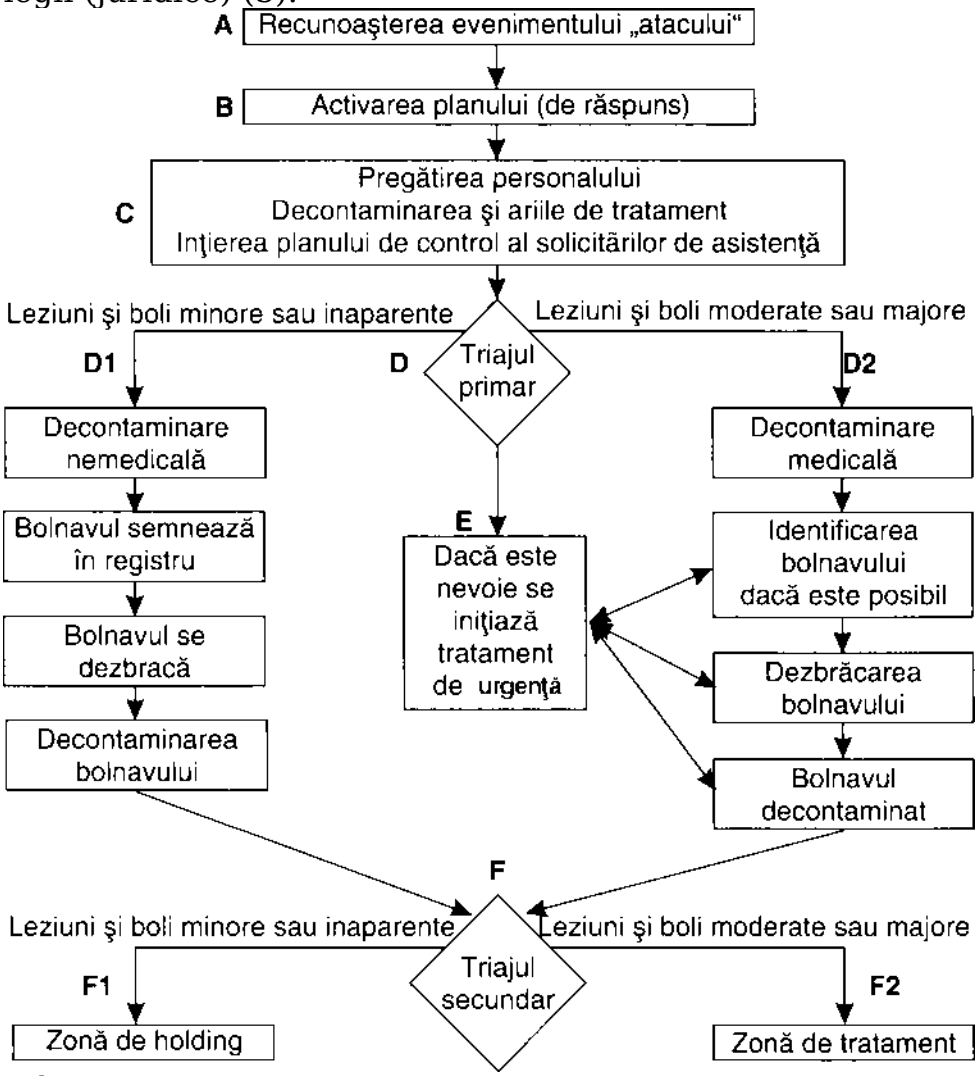


Figura 1
Răspunsul la un atac cu arme biologice
Schema evoluției îngrijirilor de sănătate

Cu toate că, atât Sănătatea Publică cât și structurile de aplicarea legii protejează populația, metodele și natura muncii în cele două formații este diferită.
Similaritățile și diferențele între investigații din Sănătatea Publică și structurile de aplicarea legii trebuie cunoscute, înțelese și coordonate în așa fel încât ambele să poată fi „performante și profitabile pentru ambele domenii"

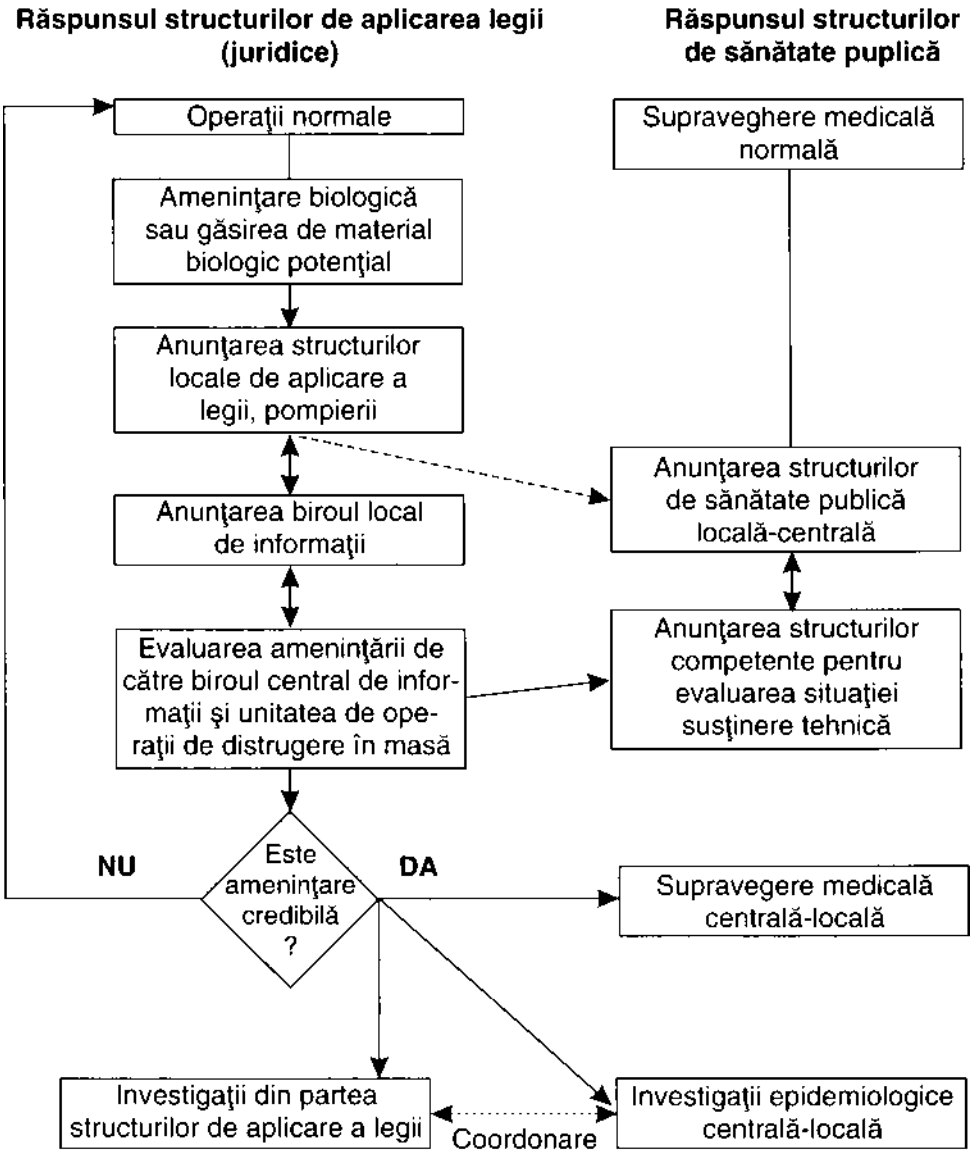

Răspunsul structurilor de aplicarea legii (juridice)
Răspunsul structurilor de sănătate puplică
Operaţii normale
Supraveghere medicală normală
Ameninţare biologică sau găsirea de material biologic potenţial
Anunţarea structurilor locale de aplicare a legii, pompierii
Anunţarea structurilor de sănătate publică locală-centrală
Anunţarea biroul local de informaţii
Evaluarea ameninţării de către biroul central de informaţii şi unitatea de operaţii de distrugere în masă
Anunţarea structurilor competente pentru evaluarea situaţiei susţinere tehnică
NU
Este ameninţare credibilă ?
DA
Supravegere medicală centrală-locală
Investigaţii din partea structurilor de aplicare a legii
Coordonare
Investigaţii epidemiologice centrală-locală

Figura 2
Fluxul optim al informațiilor în cursul unui atac bioterorist deschis

în timp ce scopul cercetărilor din domeniul Sănătății Publice este colecția datelor care vor fi supuse examinării experților și comunității științifice, cu scopul final de a elabora măsuri efective de control, scopul investigațiilor în domeniul aplicării legii este culegerea de probe care vor răspunde standardelor constituționale și vor rezista confruntărilor cu legea pentru a obține o condamnare.**Tabelul 1**

Similarități și diferențe între investigațiile de Sănătate Publică și cele de Aplicarea Legii (juridice)

Caracteristici	**Sănătate Publică**	**Aplicarea legii**
Metode de recunoaștere a evenimentului	Evenimentul este detectat prin supraveghere de către Structurile de sănătate Publică (epidemiologice) sau la solicitările clinicienilor	Evenimentul este anunțat de către atacator sau este evident (ușor de depistat)
Provocări privind recunoașterea evenimentului	Sindroame clinice similare care sugerează infecția cu agenți biologic diferiți bacteriologic; dificultăți de discriminare între boala de origine naturală și atacul bacteriologic (biologic).	Numărul mare de „păcăleli* și amenințări 1 incredibile neasociate cu atacul bacteriologic actual, întârzieri în notificarea unor posibile evenimente de către Structurile de Sănătate Publică
Datele colectate inițial	Generatoare de ipoteze	Interogarea martorilor și suspecților, urmărirea informațiilor în teren
Culegerea datelor epidemiologice și analiza lor	Studii epidemiologice centrale	Colecția și organizarea mărturiilor
Validarea datelor	Prezentarea pentru întocmirea raportulii	Acuzare, arestare, condamnare
Scopul investigației	Prevenirea bolii și măsuri de control	Prevenirea și împiedicarea atacurilor

In cursul investigației atacului cu Antrax 2001 relațiile preexistente între oficiile din teritoriu ale FBI și oficialii de sănătate Publică și locală au îmbunătățit comunicarea pentru investigare în teritoriu și au facilitat răspunsul Sănătății Publice (New-York City M. Layton Health Department (comunicare personală).

2. Atacul deschis este recunoscut mai întâi de structurile informative și de aplicarea legii (juridice) care preiau Conducerea Răspunsului inițial și informează persoanele din structurile de Sănătate Publică (5) Fig. 1. Dacă persoanele asupra cărora s-a exercitat atacul sunt bolnavi sau sunt indicate măsuri medicale preventive, structurile de Sănătate Publică se implică (5) fig. 2.

în contrast cu atacul bioterorist deschis, atacul acoperit poate fi semnalat numai după depistarea unor grupe de persoane bolnave. Intenția atacatorului de a recurge la un atac cu arme biologice poate fi recunoscut numai după confirmarea prin laborator a agentului etiologic implicat, identificat în eșantioane recoltate de la bolnavi (5).

Evenimentul (atacul) acoperit poate să nu fie recunoscut inițial ca un atac biologic și astfel structurile de Sănătate Publică să fie primele care se implică în clasificarea tipului de eveniment. Primul răspuns la atac în astfel de situații se concentrează asupra:

a. Diagnosticului (inclusiv confirmarea prin laborator)
b. îngrijirilor medicale
c. Investigațiilor epidemiologice
d. Supravegherea continuă epidemiologică și microbiologică poate interveni favorabil în clasificarea evenimentului.

Intr-un atac acoperit este foarte importantă recunoașterea (diagnosticarea) persoanelor contaminate, înainte de intrarea în aria de acordare a serviciilor medicale (2). Personalul de „Securitate- pază" trebuie să fie instruit să recunoască precoce acest tip de persoane și să fie poziționat la intrarea în aria de acordare a serviciilor medicale (2). Personalul de securitate trebuie să anunțe imediat Personalul Medical implicat în managementul atacului biologic și să se poziționeze îmbrăcat cu materiale de protecție (2).

Cu toate aceste precauții este posibil ca unii solicitanți de asistență medicală contaminați să pătrundă în aria de acordare a asistenței medicale. Această situație trebuie rezolvată cu calm, de la caz la caz, pe baza unor măsuri

raționale. în multe situații nu este necesară izolarea ariei de asistență medicală (11,12).

Activarea planului

Mecanismul de declanșare a alertei în cazul atacului cu arme biologice trebuie să fie „expeditiv", ech ipamentul protectiv personal, imediat accesibil; în aria de decontaminare personalul de îngrijire al bolnavilor trebuie să fie operațional în 2-3 minute (2).

Managementul

Principiile sistemului de coordonare al activităților pot fi încorporate în Planul de pregătire al unităților de acordare a asistenței medicale de urgență și al urgențelor de sănătate (13).

Folosirea acestui sistem va face ca personalul din unitățile de acordare a asistenței de urgență, a asistenței medicale în general, să-și coroboreze activitățile lor cu activitățile pompierilor,

serviciilor medicale de urgență și ale personalului din poliție ca și din alte agenții implicate (Fig. 3).

Cu toate că răspunsul inițial este concentrat pe decontaminare și ariile de tratament, alte departamente de acordare a îngrijirilor de sănătate pot juca un rol vital, personalul de securitate (pază)

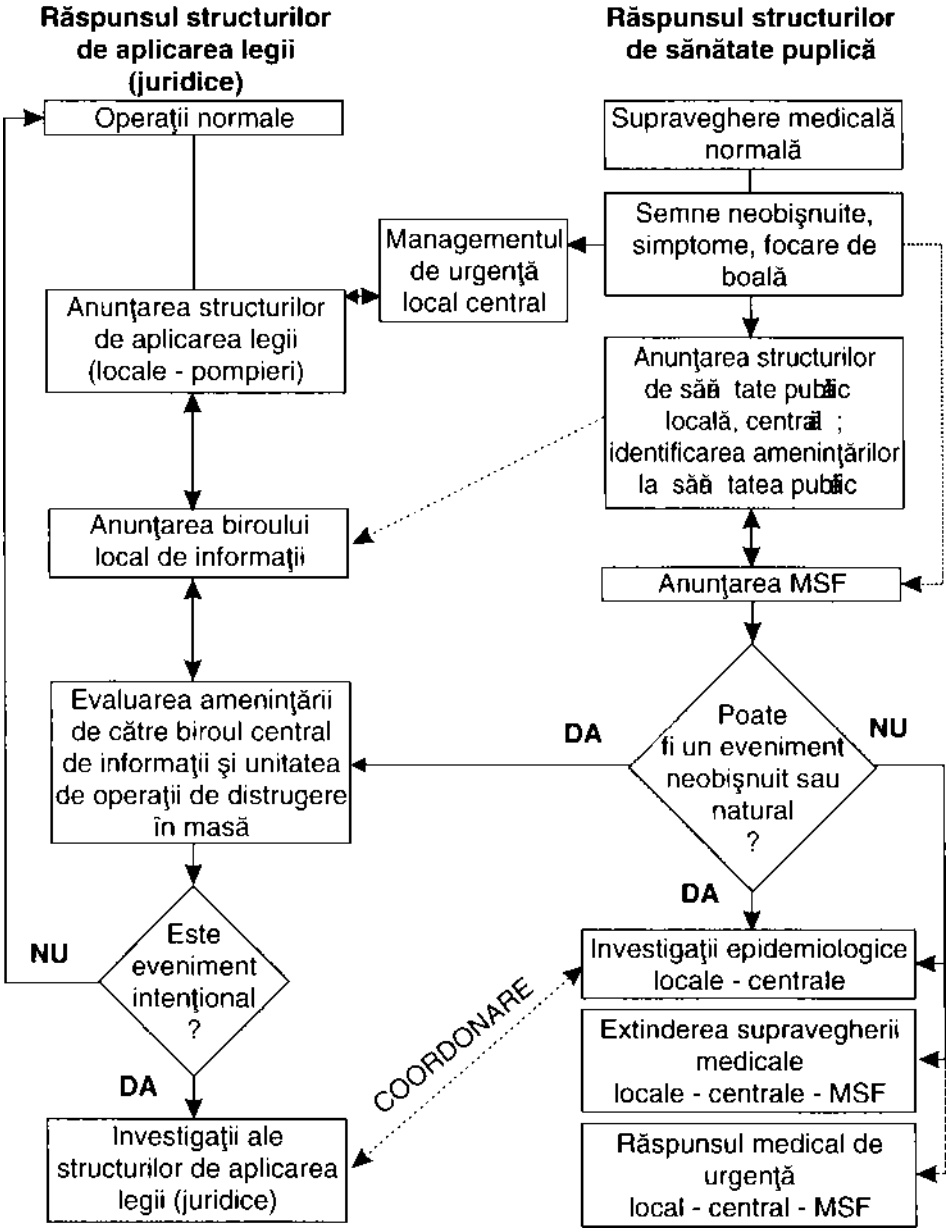

Răspunsul structurilor de aplicarea legii (juridice)
Răspunsul structurilor de sănătate puplică
Operaţii normale
Supraveghere medicală normală
Semne neobişnuite, simptome, focare de boală
Managementul de urgenţă local central
Anunţarea structurilor de aplicarea legii (locale - pompieri)
Anunţarea structurilor de sănătate publică locală, centrală ; identificarea ameninţărilor la sănătatea publică
Anunţarea biroului local de informaţii
Anunţarea MSF
Evaluarea ameninţării de către biroul central de informaţii şi unitatea de operaţii de distrugere în masă
DA
Poate fi un eveniment neobişnuit sau natural ?
NU
DA
NU
Este eveniment intenţional ?
Investigaţii epidemiologice locale - centrale
COORDONARE
Extinderea supravegherii medicale locale - centrale - MSF
DA
Investigaţii ale structurilor de aplicarea legii (juridice)
Răspunsul medical de urgenţă local - central - MSF

Figura 3
Fluxul informațiilor în cursul unui atac Bioterorisf acoperit

trebuie să direcționeze fluxul bolnavilor și vehiculele în așa fel încât să nu compromită îngrijirile de sănătate (medicale) și să prevină accesul neautorizat în ariile de decontaminare și tratament (2).

Personalul din departamentele de urgență, îngrijirea bolnavilor cu stare clinică gravă, farmacie, aprovizionare, boli infecțioase, terapie respiratorie, laborator și toxicologie trebuie să fie instruit în vederea realizării

planului de răspuns.

întreaga activitate a personalului din aceste departamente trebuie să se desfășoare cu asigurarea protecției personale, a hranei și băuturilor, și nu în ultimul rând, a protecției psihologice; personalul trebuie să fie antrenat pentru a desfășura activități fizice de „decontaminare" în condiții de „protecție" (2) și trebuie aprovizionat cu echipament de protecție personală.

Nivelul C de protecție constă din îmbrăcăminte rezistentă chimic, ochelari, ghete, mască de gaze, acestea trebuind să asigure protecție respiratorie pentru activitatea în aer liber la cazurile contaminate, care au supraviețuit transportului până la serviciile de sănătate.

Pentru cei care lucrează în serviciile de asigurare a îngrijirilor de sănătate și se ocupă cu decontaminarea pacienților contaminați acut cu agenți biologici infecțioși este necesar să fie asigurat nivelul D de protecție (îmbrăcăminte standard de protecție, ochelari de latex, protecția ochilor pentru stropi și mască de protecție respiratorie similară celor de protecție împotriva tuberculozei).

Pentru protecția căilor respiratorii superioare se adaugă mască cu filtru. Dacă agentul biologic nu a fost identificat se recomandă nivelul C de protecție cu filtru pentru vapori organici/HEPA (high- efficiency particulate air). Personalul trebuie instruit pentru utilizarea corectă a materialului precum și pentru a preveni oboseala și stresul de căldură; trebuie rotat dacă operațiile de decontaminare se prelungesc. După ce pacienții au fost decontaminați sunt prelucrați de personalul care aplică precauțiile generale.

Controlul pacienților necesită atitudine fermă, autoritară din partea personalului însărcinat cu securitatea spitalului, poliției sau altor structuri specializate.

Întrucât echipamentul de protecție personală „pune surdină" vocii se recomandă utilizarea difuzorului pentru cei care dirijează pacienții contaminați. Direcțiile de parcurs trebuie semnalizate.*Primul triaj*

Toate persoanele expuse sau potențial expuse trebuie triate de către echipe (dotate cu echipament de protecție personală). Persoanele triate sunt conduse către două zone de decontaminare: medicală sau nemedicală. Cei fără leziuni sau cu leziuni ușoare, care nu necesită intervenție medicală în cursul decontaminării și majoritatea pacienților ambulatori vor fi îndrumați către zone de decontaminare nemedicală. Persoanele din acest grup se vor decontamina singuri prin spălare, cu excepția copiilor neînsoțiți, persoanelor în cărucior sau celor cu alte handicapuri.

Persoanele care prezintă leziimi sau boli potențiale care cer intervenție medicală simt îndrumați către zona în care decontaminarea se efectuează de către personalul medical.

In cursul manevrelor de decontaminare trebuie acordată atenție simptomatologiei, rezultată din expunerea la agenții biologici, care poate semnala evoluții severe ulterioare.

Semnătura bolnavului, identificarea și secretizarea bolnavilor

Se notează: numele și data nașterii (înregistrarea se poate face după decontaminare și poate fi mai completă).

Hainele și obiectele personale se pun în 2 saci impermeabili care au fiecare o plăcuță de identificare, bine inventariate, chiar pentru viitoarele investigații legale.

Decontaminarea bolnavului

Unitățile de acordare a îngrijirilor de sănătate (Unitățile de acordare a asistenței medicale, spitalele și policlinicile) trebuie să posede utilități pentru decontaminare (care pot fi activate imediat). Aceste utilități trebuie organizate în așa fel încât să ocupe un spațiu mic pentru depozitare și să nu tulbure activitatea curentă (2). Organizarea decontaminării în afara unității de asistență medicală previne pătrunderea persoanelor contaminate în zona acordării asistenței medicale, dar

trebuie să ofere condiții de lucru pentru activitatea de noapte.

Trebuie asigurat un număr suficient de dușuri, decontaminarea totală ahainelor, organizarea separată pe sexe, supravegherea decontaminării de către persoanele care o pot face singuri, fluxul persoanelor prezente în aria de decontaminare inclusiv a celor cu manifestări clinice, materiale necesare decontaminării eficiente, corecte (13).

Triajul al doilea

Persoanele care prezintă simptomatologie - leziuni moderate sau majore - trebuie îndrumate în aria desemnată pentru aceste cazuri; cele cu leziuni minore sau inaparente într-o zonă „holding area" se îndrumă pentru evaluare, observare și, dacă este necesar, se aplică tratament.

Holding area - Spații mari ca acela al cantinei sau auditoriu pot fi folosite pentru observarea de către medici și surori a unui număr mare de pacienți cu leziuni minore sau inaparente. In acest timp personalul din secțiile de asistență medicală pot să ofere informații despre agentul biologic implicat, evoluțiile pe termen scurt sau lung, tratamentul recomandat, reacțiile de stress și căile posibile de asistență. Este important să înregistrăm în scris informațiile deoarece memoria bolnavilor poate să se modifice prin stresul psihologic produs de expunere (2). Toate persoanele expuse trebuie luate într-un program de supraveghere pentru monitorizarea evoluției stării de sănătate.

Logisticile pentru tratament

Terapiile specifice împotriva agenților biologici implicați sunt descrise în altă parte (partea a II-a și partea a Ul-a de lucrării), îmbolnăvirile în masă care cer vaccinuri și/sau antibiotice vor epuiza repede rezervele. In multe cazuri spitalele nu pot să asigure din stocurile curente terapia chiar și pentru un număr redus de bolnavi.

Considerații epidemiologice

Unitățile de asistență medicală vor extinde tratamentul la bolnavii acuți sau expuși.

Asistența și aprovizionarea specifică poate fi ameliorată prin convenții de susținere reciprocă între Serviciile de asistență medicală. Planul pentru evenimente neprevăzute poate fi vital pentru salvarea unor vieți cel puțin la debutul evenimentului.

Asigurarea unui răspuns cuprinzător pentru comunitate la atacul cu arme biologice include analiza epidemiologică efectuată de structurile de Sănătate Publică Locale și Naționale pentru a identifica toate persoanele expuse. Aceasta poate fi efectuată în răgazul scurt în care intervenția precoce poate salva vieți și poate reduce transmiterea secundară a agenților transmisibili. Această analiză presupune participarea directă a Unităților de asistență medicală.

Structurile epidemiologice Centrale (SEC) și Serviciile de informații (SI)

Parteneriatul între structurile de Sănătate Publică și cele de aplicare a legii reprezintă o condiție prealabilă pentru răspunsul la atacul bioterorist. La nivel statal atât SI cât și SEC au competențe și capacități de care beneficiază celălalt. Pentru SI, SEC oferă consultații medicale și de laborator, necesare colaborări naționale și internaționale, conexiunii cu Sănătatea Publică. Pentru SEC, SI oferă expertiză criminalogică, colaborare cu laboratoarele de medicină legală și acces la alte structuri informative împreună cu structurile de aplicare a legii naționale și internaționale.

Parteneriate similare există sau ar putea exista la nivel local. Sănătatea Publică și structurile de aplicarea a legii trebuie să înțeleagă fiecare munca celuilalt, standardele și cultura specifică. Astfel, structurile de Sănătate Publică și de aplicarea legii au nevoie să sporească colaborarea mutuală și să se înțeleagă înainte de a organiza împreună un răspuns la atacul biologic.

Pentru a obține acest rezultat legăturile personale au nevoie de un învățământ încrucișat în domeniul aplicării legii, investigațiile criminale și aspectele de sănătate publică ale bolilor transmisibile.

BIBLIOGRAFIE

1. **Hughesch James, Julie Louise -** Gerberding Anthrax Bitoterrorism: Lesson Learned and Future Directions. Emerg Inect Dis vol 8, no 10, October 2002, p 1013-1014.
2. **Mac Intyre G Anthony, Crlstopher W George, Eitzen Edward, Gum Robert, Weir Scott, Atley De Craig, Tonat Kevin -** Weapons of mass Destruction Events With Contaminated

Casualities Effetive Planning for Health Care Facilities JAMA, lanuary 12,2000, vol 282, nr 2, p242-249.

3. **Perkins A Bradley, Popovic Tania, Yeskey Kevin -** Public Health in the Time of Bioterorism Emerg Infect Dis vol 8, nr 10 October 2002.
4. **Turker B -** Jonatan, National Health and Medical Services Response to Incidents of hemical and Bilogical Terrorism, JAMA August 6,1997, vol 2078, nr 5, p 362-368.
5. **Butler C Jay, Cohen L Mitchell, Friedman R Cindy -** Scripp **M** Robert, Watz **G** Craig Collaboration between Public Health and Law Enforcement: New Paradigms and Partnerships for Bioterrorism Planing and Response. Emerg Infect Dis vol 8, nr. 10, October 2002.

6. **Richards P Edward -** Collaboration between Public Health and Law Enforcement: The Constitutional Challenge Emerg Infect Dis vol 8, nr 10 Oct 2002 p 1157-11**59.Embler LR-FBI** Taskis lead in developing ConterterrorismentChem Eng News November **4,1966:10-16.**
7. **Garberdlng Louise Julie, Hughes M James, Koplan P Jeffrey -** Bioterrorism Prepareness and Response Clinicians and Public Health Agencies as Essential Pastners, JAMA, February 20,2002, vol 287, nr. 7, p. 898-900.
8. **Waeckerla F. Joseph -** Domestic Preparedsness for Events Involving Weapons of Mass Destruction, JAMA, January 12,2002, vol 289, nr. 2, p 252-254.
9. Hunter Pame la Medical writer Bioterrorism Are we Prepared? -Eurpean Symposium or Bioterrorism, June 2002, Stockholm, ESCMID NEWS 2,2002, p 25-29.
10. **Fehr S Strike -** Team Proposed for quick response to terroris atack. Washington Post, Nov 7,1**995** B3.
11. **Burges J, Kirk M, Borron S, Clsek J -** Emergence department, Hazardous materials protocol for Contaminated patients Am. Emerg Med, 1999,34,205-210.
12. **Loudorf D -** Hospital apilication of the incident ménagement system. J. Prehosp Disorder Med, 1995; 184-188.

Lawrence O Geostlm Jason W Sapsln, Stephen P Terret et al - The Model State Emergency Health Powers Act. Planning for and Response to bioterrorism and Naturaly Occuring Infectious Disease, JAMA, August 7,2002, vol 288, nr 5, p 622-628.

BOULE INFECȚIOASE ARME BIOLOGICE DIN CATEGORIA A; CLASIFICAREA CENTRULUI DE CONTROL ȘI PREVENIRE A BOULOR (CDC) ATLANTA, GEORGIA Ü.S.A.

Antraxul (Bacillus anthracis)

Delimitarea noțiunii

Antraxul este o boală a omului și animalelor produsă de reacția locală și/sau sistemică față de toxina secretată de plasmidele formei vegetative a Bacillus anthracis (30). Antraxul evoluează frecvent la animalele ierbivore (capre, oi, comute, cai, porci, câini, (30).

Sporii de B. anthracis pătrund în organismul uman pe căi diferite: cutanată, digestivă, respiratorie, prin contact cu produsele animalelor infectate, înțepături de insecte. Cea mai frecventă formă clinică umană de antrax este forma cutanată, caracterizată prin leziuni cutanate unice (cel mai frecvent) sau multiple. Leziunile se prezintă cu escare centrale, înconjurate de un șir de vezicule, așezate pe un edem neinflamator, nedureros.

Antraxul transmis pe cale respiratorie (boala muncitorilor din industria lânii) se manifestă prin mediastinită hemoragică care progresează rapid la infecție sistemică și evoluează cu mortalitate mare.

Antraxul gastrointestinal apare destul de rar și evoluează de asemenea cu mortalitate mare (1).Bacillus anthracis este unul dintre microorganismele utilizate ca armă biologică; produce numeroase îmbolnăviri și decese (1,2).

Cercetările asupra antraxului ca armă biologică au început cu peste 80 de ani în urmă (3). Prin ratificarea și semnarea Convenției de renunțare la programele naționale ofensive de producere a armelor biologice (Geneva, 1970), multe programe naționale ofensive au fost întrerupte (2). în luna Septembrie 2001 au fost transmise prin Serviciul Poștal Federal al Statelor Unite plicuri care conțineau Spori de B. anthracis unor instituții și persoane publice sau private (2). Ulterior, au fost declarate 22 cazuri de antrax; 11 transmise pe cale respiratorie „Inhalational Anthrax", dintre care 5 au decedat; unsprezece au fost diagnosticate „Anthrax cutanat" (7 confirmate, 4 suspecte) (2).

Anterior atacului terorist „Antrax attacks of 2001" existau puține informații despre antraxul transmis pe cale respiratorie cu excepția epidemiei din localitatea Swerdlowsk (Ecaterinen- burg), Federația Rusă, din anul 1979; „un accident" produs la o fabrică de arme biologice (3).

în secolul 20 au fost confirmate în Statele Unite ale Americii optsprezece cazuri de antrax pulmonar profesional, contractate pe cale respiratorie de către sortatorii de lână (3).

Nu avem informații despre cazuri de antrax pulmonar (transmis pe cale respiratorie) pe teritoriul României.

fri anul 1995 Irakul a confirmat ComisieiSpeciale a Națiunilor Unite cultivarea și transformarea în armă biologică a B. anthracis (5).

Date recente din literatura de specialitate, confirmă existența programelor ofensive de preparare a armelor biologice (4, 5).

„Antrax attacks of 2001" a întărit temerile privind posibilitatea de a se produce, pe scară largă, atacuri cu arme biologice sub formă de aerosoli (2). Există, de asemenea, temeri că „grupuri independente" bine susținute financiar, ar

putea achiziționa o armă biologică deja fabricată (inclusiv mijloacele de diseminare) sau să obțină tehnologia și resursele pentru a procura materialul necesar pregătirii unui atac cu arme biologice (2). Pe de altă parte există îndoieli că s-ar putea produce materialele necesare declanșării unui alt atac cu arme biologice fără un sprijin statal (2).

Controversele în acest domeniu continuă (2), dar proba pentru veridicitatea atacului s-a produs în anul 2001 (11).

Epidemiologie

Antraxul, o zoonoză, este transmis omului prin contact cu animalele infectate sau cu produsele animalelor infectate. Boala este întâlnită frecvent la animalele ierbivore (capre, oi, comute, cai) care se infectează după ingestia (o dată cu hrana) a sporilor de B. anthracis din sol; sunt cunoscute mari epizootii de antrax cu mortalitate foarte mare (6).

Vaccinarea animalelor împotriva antraxului a redus major mortalitatea și s-a redus, de asemenea, izvorul de infecție pentru om (2).

Antraxul se transmite la om pe trei căi: cutanată, gastro-intestinală, respiratorie (2).

Antraxul cutanat este forma cea mai frecventă (2) și urmează contactului cu animale infectate sau produsele acestora: came nepreparată termic, piele, etc.

Antraxul gastrointestinal este întâlnit și diagnosticat mai rar, dar au fost descrise epidemii de antrax transmis pe această cale în Africa și Asia (2); o epidemie de antrax cu transmitere pe cale digestivă a fost semnalată și în România la o unitate militară din Dobrogea [Cursul de Epidemiologie, Facultatea de Igienă, București, prof. D. Combiescu (1951)]. Sunt puține informații cu privire la riscul contaminării apei și hranei cu spori de B. Anthracis.

Infecția gastrointestinală apare numai după ingestia unui număr mare de B. anthracis sub formă vegetativă (B. anthracis viu) ceea ce se poate realiza doar după consumul de came crudă sau insuficient preparată termic de la animale ierbivore, modalitate de infecție neconfirmată experimental (2).

Antraxul transmis prin inhalarea sporilor de Bacillus anthracis reprezintă o excepție și era considerat o boală profesională a celor care prelucrează produse provenite de la animale ierbivore infectate cu B. anthracis, lână în special. Antraxul transmis prin inhalare a devenit de mare actualitate după utilizarea B. anthracis ca armă biologică aerosolizată, iar apariția unui singur caz reprezintă motiv de alarmare (2).

Etiologie

Bacillus anthracis este aerob, imobil cu dimensiunea de 1-8 pm în lungime și 1-1,5 pm în lățime, formează spori cu diametrul de 1-1,5pm (1, 30).

Sporii se dezvoltă rapid în formă vegetativă, într-un mediu simplu de cultură la temperatura de 37°C (4).

Sporii de B. anthracis germinează atunci când vin în contact cu un mediu bogat în aminoacizi, nucleoziri și ghicoză (sânge, țesuturi animale sau umane) (2). în contact cu aerul formele vegetative de B. anthracis se transformă rapid în spori. Acest fapt contrastează cu proprietățile robuste ale sporilor de B. anthracis care pot supraviețuii decenii în condițiile din mediu înconjurător (7).

Patogenie

Sporii de Bacillus anthracis inhalați ajung în alveole unde macrofa gele îi f agocitează și pe o parte îi lizează. Sporii care supraviețuiesc sunt transportați pe cale limfatică în mediastin unde germinează după o „perioadă donnants" cu durată variabilă (9, 48). Factorii care contribuie la transformarea sporilor de B. anthracis în forme vegetative nu sunt cunoscuți în totalitate (10).

După perioada e germinare simptomatologia clinică se dezvoltă rapid. In cursul multiplicării B. anthracis produce toxine care induc hemoragii, edeme și necroză (11). S-a dovedit în experiment că moartea poate surveni chiar după sterilizarea sângelui cu antibiotice (2) poate chiar prin eliberarea masivă de toxine de către antibiotice.

Extrapolarea la om a datelor experimentale sugerează că LD 50 - doza de toxină suficientă pentru a provoca moartea a 50% dintre persoanele expuse la aceasta este între 2500-55000 spori de B. anthracis inhalați (17). DL10 a la fost apreciată la mai puțin de 100 în experiment (2). Extrapolarea datelor obținute în experiment pe maimuțe, la om, sugerează că, chiar 1-3 spori pot fi suficienți pentru a produce infecția (13).

B. anthracis produce trei toxine: antigenul protectiv (protective antigen), factorul letal (lethal factor) și cel care produce edemul (edema factor), din combinarea cărora

rezultă două toxine: toxina letală și toxina care produce edemul (edema toxin); antigenul protectiv asigură legarea factorului letal cu edema toxin, lizează membrana celulară și o traversează (figura 1).

„Edema toxin" modifică funcția neutrofilelor in vivo, afectează homeostazia hidrică și produce edem. Toxina letală determină secreția tumor necrosis factor a și a interleukinei la, factori care sunt considerați determinanți în producerea decesului (15).

Figura 1

Toxinele Anthrax. Modificate după Friedlander AM. Anthrax. în Sidell PR, Takufuji ET, Franz DR, Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Washington DC Office of the Surgeron General, 1997 with permision (30)

Țintele moleculare ale factorilor letal și edem în celulele afectate nu simt elucidate (14). Pe lângă aceștia intervin factori de virulență; B. anthracis are o capsulă care previne fagocitoza (2). Virulența necesită prezența și acțiunea antifagocitară a capsulei și a celor trei toxine componente (7).

Un alt factor care se adaugă la patogeneza B. anthracis este reprezentat de concentrația bacteriei în gazdele infectate (14). Examenul necroptic al decedaților în cursul epidemiei de la Sverdlovsk a evidențiat la toți limfadenită toracică hemoragică, mediastinită hemoragică, revărsat pleural la aproape jumătate; a fost evidențiată meningita hemoragică. Nu a fost evidențiat nici un caz de proces pneumonie bronho-alveolar cu toate că la 11 din cei 42 de decedați s-au pus în evidență leziuni necrotice pulmonare asemănătoare cu complexul Ghion din tuberculoză (15).

S-au obținut pe modele experimentale datele următoare: hipocalcemie, hipoglicemie profundă, hiperpotasemie, depresia și paralizia centrului respirator, hipotensiune, anoxie, alcaloză respiratorie, acidoză terminală (16).

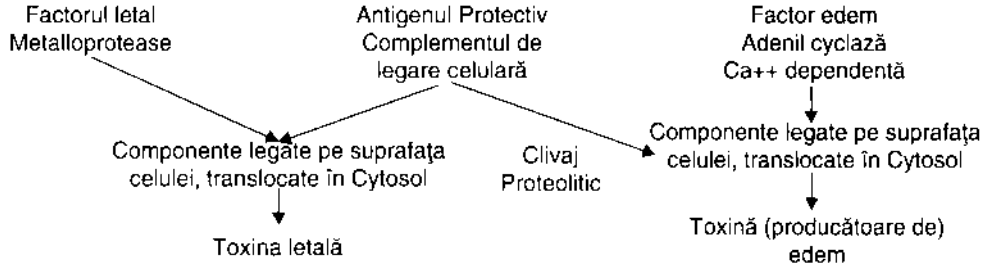
Toate aceste tulburări sugerează ca în terapie să prevaleze măsurile de corectare a dezechilibrelor induse de infecție față de antibioterapie (2).

Manifestările clinice

Manifestările clinice de debut în antraxul transmis pe cale respiratorie „inhalațional" nu sunt nici caracteristice, nici

unitare.

Primul stadiu *evolutiv* este determinat de o simptomatologie nespecifică: febră, dispnee, tuse, cefalee, vomă, frisoane, oboseală, dureri abdominale, dureri toracice (2).



Această simptomatologie poate dura de la câteva ore la câteva zile; la unii bolnavi urmează o perioadă de „recuperare aparentă" înainte de a trece în stadiul al doilea.

Al doilea stadiu, stadiul fulminant al bolii (1,8), începe brusc cu febră, frisoane, dispnee și șoc. Limfadenopatia masivă mediastinală mărește spațiul mediastinal (2). Aproape 50% dintre bolnavii dezvoltă rapid meningită hemoragică, cianoză, hipotensiune, în câteva ore poate apărea decesul (2). Procentul de mortalitate variază între 30-89% în funcție de asistența medicală acordată (2). După introducerea terapiei cu antibiotice, corticosteroizi, a metodelor de terapie intensivă, procentul recuperărilor a crescut (4). In cazurile letale, intervalul între debut și deces este în medie trei zile (2).

Din cele 11 cazuri de antrax inhalațional în atacul din anul 2001, 5 au decedat; simptomele și semnele sunt sintetizate în tabelul 1; datele obținute nu sunt suficiente pentru a formula concluzii (2).

Antraxul cutanat apare după depunerea B. anthracis pe piele, îndeosebi dacă se depune într-o zonă cutanată în care există leziuni minime ale țesutului cutanat (2).

Sporii germinează la locul de inoculare în medie în 5 zile, extreme 1-10 (incubația); apare apoi o maculă pruriginoasă și în a doua zi o ulcerație de 1-3 mm din care se recurge o secreție clară sau serosanghinolentă bogată în bacili care se colorează Gram (1, 2). Localizarea este de preferință pe brațe, degete și torace, fără zone de exclusivitate. în zilele

care urmează apare o escară neagră, depresată, nedureroasă așezată pe un edem local, neinflamator, nedureros. Escara de antrax se usucă, crusta se desprinde în următoarele 2-3 săptămâni. Se poate asocia limfangita și limfadenopatia dureroasă; crusta se distruge prin ardere; diagnosticul diferențial al escarei se face cu infecții cutanate stafilococice (2).

Sub terapie cu antibiotice, mortalitatea este foarte mică (2); din contră, în absența terapiei cu antibiotice se poate ajunge la circa 20% (2), în funcție și de localizare (în zona cervicală, pericol de edem laringian).

Antraxul gastrointestinal

Forma clinică de antrax gastrointestinal apare după ingestia unui mare număr de B. anthracis o dată cu hrana contaminată și nepregătită suficient termic.

Localizarea orală sau esofagiană este însoțită de limfadeno-patie regională, edem, septicemie (19). O altă localizare a leziuni

iTabelul 1

Simptome „inițiale* (la debut), semne fizice și rezultatele testelor de laborator la bolnavii cu Antrax transmis prin inhalație (pe cale respiratorie) după atacul asupra Statelor Unite în octombrie și noiembrie 2001* (2)

Sknptome (N = 10)	
Febră și frisoane	10
Transpirații adesea profuze	7
Oboseală, slăbiciune, letargie	10
Tuse, moderată sau neproductivă	9
Greață și vărsături	9
Dispnee	8
Disconfort toracic sau durere pleurală	7
Mialgii	6
Cefalee	5
Confuzie	4
Durere abdominală	3
Dureri faringiene	2
Rinoree	1
Semne	
Febră > 37,8°C	7
Tahicardie, pulsul >100 bătăi/min	6
Hipotensiune <100 mmHg	1
Rezultatele testelor de laborator	
Leucocite (în medie)	9800x10^1
Neutrofilia diferențială > 70%	7
Neutrofile nesegmentare > 5% +	4
T ransaminaze crescute	9
SGO sau SPGT > 40u/l ++	
Hipoxemie alveolar/arterială	6
Gradient de oxigen > 30 mm Hg pe oxigeul d	In cameră
Saturația	< 94%
Acldoză metabolică	2
Creatinină crescută >1,5 mg/dl (132 umol/l)	1
Radioscopie și radiografie toracică (semne)	
Orice modificare	10
Spațiul mediastinal lărgit	7
Infiltrate sau opacități	7
Revărsat pleural	8
Semne la tomografia toracică computerizată	2
Orice modificare	8

Hipertrofie limfatică mediastinală	7
Revărsat pleural	8
Infiltrat sau opacități	6

*) Acest tabel a fost modificate cu permisiunea Jermingan et al (17, 24).
+ Cinci persoane au > 5% neutrofile nesegmentate
++ SGOT = transaminaze oxalacetice
SGPT = transaminaze glutam-piruvice
# 8 persoane cu modificări depistate prin computer tomograf

poate fi ileonul terminal sau cecumul; bolnavul prezintă greață, vărsături, oboseală, diaree, abdomen acut sau septicemie. Uneori se poate dezvolta ascita (20).

Diagnosticul

Bolnavii care prezintă semnele nespecifice ale unei boli febrile sau care prezintă simptomatologia prezentată în tabelul 1 și mai ales dacă starea generală se deteriorează rapid, trebuie considerați suspecțide anthrax și luate măsurile specifice de terapie. în cazul în care se emite suspiciunea de antrax cu transmitere respiratorie și sunt prezente manifestările clinice care susțin suspiciunea de antrax pulmonar (tabelul 2) trebuie alertate toate structurile de sănătate publică, izolat bolnavul și, mai ales, bolnavii și începută rapid terapia cu antibiotice.

Suspiciunea poate fi emisă în condiții epidemiologice specifice, chiar și la primul caz de antrax cutanat.

Eforturile pentru stabilirea diagnosticului definitiv trebuie continuate chiar și prin rezultatul probelor de laborator obținute pe material de la necropsie.

laboratoarele special desemnate.

Tabelul 2

Date sintetice privind diagnosticul antraxului transmis pe cale respiratorie „Anthrax inhalațional*(2)

Epidemiologie	Apariția bruscă a mai multor cazuri de boală acută febrilă severă cu evoluție fulminantă și deces Boală acută febrilă la persoane care pot fi la risc pentru un atac specific (de exemplu cei din atacul din 2001, agenții poștali, membrii ai mediilor de comunicare, politicienii sau personalul angajat, personalul sanitar).
Teste de diagnostic	Radiografie toracică: lărgirea mediastinului, infiltrate, revărsat pleural. Tomografie computerizată toracică: hipertrofia ganglionilor hilari și mediastinal!, edem

	mediastinal, infiltrate, revărsate pleurale. Toracocenteză: revărsat pleural hemoragie.
Microbiologie	Frotiu din sângele periferic; bacili gram + pe frotiu din sânge. Hemocultură pozitivă, pentru bacili gram pozitivi cu morfologie de B. anthracis.
Necropsie	Mediastinită hemoragică, limfadenopatie toracică hemoragică, meningită hemoragică, colorație specială a țesuturilor infectate.

* consultați tabelul 1 pentru lista simptomelor și semnelor unei boli febrile + Efectuarea testelor rapide de diagnostic sunt posibile numai în

Cazul index de „antrax inhalațional" în atacul din 2001 SUA a fost identificat și au fost alertate organismele competente de către unmedic clinician care a evidențiat un număr mare de bacili gram pozitivi în lichidul cefalorahidian al unui bolnav care prezenta semne clinice suficiente pentru a emite suspiciunea și a lua măsurile necesare (21).

Terapia antraxului „inhalațional" consecutivă atacului cu arme biologice este dominată de terapia etiologică, cu antibiotice (tabelele 3 și 4) la care se asociază vaccinarea; se aplică în regim de „mare urgență".

In aplicarea terapiei etiologice și a vaccinării este necesar să se țină seama de particularitățile grupurilor speciale: copiii și gravidele.

In tabelul 5 sunt înscrise recomandările pentru terapia inițială a antraxului cutanat; dacă este necesar (4), după ce rezultatele testării la antibiotice au fost obținute se fac corectări. Terapia topică nu este necesară (1). Tratamentul revărsatelor pleurale este codificat clasic.

Vaccinarea

„Anthrax vaccine absorbed" (AVA) este un vaccin preparat cu germeni inactivați care se administrează în 6 doze (2); cu acest vaccin s-a vaccinat personalul activ și rezerviștii din armata Statelor Unite (24). Intr-un model experimental de antrax transmis pe cale respiratorie s-a obținut efectul protectiv al vaccinului (29). Asocierea doxaciclinei la vaccin a protejat total animalele de experiență (26).

AVA vaccin administrat în serii mari la om, în asociere cu antibiotice și-a dovedit eficiența, iar reacțiile adverse sistemice au fost doar de 0,4 pe doză (cefalee) cele locale 3,6% la locul, injecției (27).

In fosta URSS a fost preparat un vaccin viu atenuat (28) care a fost considerat nerecomandabil (28).

Se află în curs de preparare un vaccin recombinant contra antraxului care ar rezolva problemele de depozitare al vaccinului și ar solicita mai puține inoculări (29).

Terapia grupurilor speciale

Copii

Apreciind raportul risc/beneficiu, în cazul administrării ciprofloxacinei sau altor chinolone copiilor în cazurile de antrax**Tabelul 3**

Terapia etiologică recomandată pentru Antraxul transmis pe cale respiratorie _____„ anthrax inhalational* a, b (în spital) (2)

Categoria	**Terapia inițială I.v. c,d**	**Durată**
Adulți	Ciprofloxacină, 400 mg la 12 ore[0] sau Doxaciclină, 100 mg la 12 ore, încă 1 sau 2 antibiotice [5 6 7 8]	Tratamentul inițial[9 10 11] i.v. înaintea schimbării cu terapia antimicro- biană orală, când clinica permite: Ciprofloxacină 500 mg de 2 ori/zi Se continuă tratamentul oral și i.v. timp de 60 zile-[0]
Copii	Ciprofloxacină 10-15 mg/kg la 12 ore [flh)] Sau Doxaciclină pentru vârstele: > 8 ani și greutatea > 45 kg, 100 mg/12 ore > 8 ani și greutatea < 45 kg, 2,2 mg/kg/12 ore < 8 ani, 2,2 mg/kg/12	Tratamentul inițial i.v.[e)] înainte de a schimba cu tratamentul oral dacă clinica permite: Ciprofloxacină 10-15 mg/kg/12 ore sau Doxaciclină pentru aceste vârste > 8 ani și greutatea > 45 kg, 100 mg/12 ore > 8 ani și greutatea < 45 kg, 2,2 mg/kg/12 ore < 8 ani și greutatea < 45 kg, 2,2

5 Acest tabel este adoptat cu permisiunea din partea Morbidity and Mortality Weekly Report. Pentru antraxul gastrointestinal și faringian folosiți regimurile recomandate pentru antraxul inhalațional.

6 Ciprofloxacina sau Doxaciclina sunt considerate antibiotice de primă linie în terapia antraxului inhalațional.

7 Steroizii pot fi luați în considerație ca terapie adjuvantă la bolnavii cu antrax inhalational, edeme severe și cu meningită bazându-ne pe experiența din terapia altor meningite.

8 Alte antibiotice active in vitro sunt: rifampicina, vancomicina, penicilina, ampicilina, cloram- fenicolul, imipenem, clindamicina și claritromicina. Din cauza acțiunii eventuale a beta- lactamazelor, penicilina și ampicilina nu vor fi administrate singure.

9 Terapia inițială poate fi modificată din rațiuni de evoluție clinică a pacienților; unul sau două antibiotice pot fi suficiente dacă evoluția pacienților susține această decizie.

10 În cazurile cu meningită, Doxaciclina nu este recomandată din cauza proastei penetrații în LCR.

11 În cazurile în care nu dispunem de ciprofloxacină de administrare i.v. se poate recurge la ciprofloxacină de administrare orală, întrucât are o bună absorbție orală, fără pierderi induse de metabolism, in 1-2 ore după administrare se atinge maximum de concentrație în sânge, dar nu și la bolnavii care prezintă vomă sau ileus.

	ore și 1 sau 2 antibiotice[d>]	mg/kg/12 ore Continuă tratamentul oral sau i.v. timp de 60 zile
Gravide	Aceeași ca și pentru adultul fără sarcină	Tratamentul i.v. inițial, înainte de schimbareacu terapia orală, dacă clinica permiteJ'Herapia orală este aceeași ca pentru adulții fără sarcină
Persoanele imunocom-promise	Aceeași ca și pentru per soanele fără deficiențe imune, copii, adulți	

h. La copii ciprofloxacina nu trebuie să depășească 1 g/zi

i. Academia Americană de Pediatrie recomandă Tetraciclina pentru tratamentul copiilor suferinzi de Rocky Mountain Spotted Fever.

j. Datorită persistenței sporilor în organism în cazurile de antrax transmis pe cale respiratorie antibioticele se recomandă a fi administrate timp de 60 zile.

k. Cu toate că tetraciclina nu este recomandată în cursul sarcinii terapia cu tetraciclină, poate fi recomandată pentru boli amenințătoare de viață. Reacțiile adverse legate de dezvoltarea dinților și a oaselor fătului sunt legate de doză, de aceea Doxaciclina poate fi utilizată doar în cure scurte înainte de 6 luni vârsta sarcinii.

Experiența obținută în cursul atacului cu Antrax 2001 a impus asocierea de 2,3 antibiotice; supraviețuire certă după administrarea i.v. a unui asociații de 2 sau mai multe antibiotice, inclusiv prin învingerea rezistenței induse prin inginerie genetică (2).

Doxaciclina și fluorochinolonele nu sunt recomandate în determinările meningeale întrucât nu penetrează în LCR.

Tabelul 4

Recomandări pentru tratamentul etiologic (în masă) al antraxului transmis pe cale respiratorie sau al profilaxiei după expunere [12] (21 transmis pe cale respiratorie sau în eventualitatea rezistenței B. anthracis la alte antibiotice asumarea riscului reprezintă calea de urmat (4) (tabelul 4).

Categoria	**Terapia orală inițială +**	**Alternativa terapeutică dacă germenele s-a dovedit sensibil**	**Durată după expunere**
Adulți	Ciprofloxacina 500 mg oral la 12 ore	Doxaciclină 100 mg oral la 12 ore Amoxicilină 500 mg oral la 8 ore	60 zile
Copii	Ciprofloxacina 20-30 mg pe zi oral luată în două doze zilnice, nu se va depăși 1g/zi	Greutatea > 20 kg, amoxicilină 500 mg la 8 ore oral Greutatea < 20 kg, amoxicilină 40 mg/kg, oral luată în 3 doze la 8 ore #	60 zile
Gravide //	Ciprofloxacina 500 mg oral la 12 ore	Amoxicilină 500 mg oral la 8 ore	60 zile
Persoane cu imunitate depresată	Aceleași recomandări ca pentru persoanele (adulți și copii) cu imunitate nemodificată		

Amoxicilina poate să fie utilizată în profilaxia antraxului cu transmitere respiratorie numai după 21 zile de tratament cu fluorochinolone sau doxiciclină din cauza prezenței betalac- tamazei (tabelul 3). în tratamentul de masă se recomandă copiilor terapia orală (tabelul 4).

Vaccinul US antrax este recomandat persoanelor între 18-

12 Unele dintre aceste recomandări se bazează pe studii experimentale sau in vitro și nu sunt aprobate de FDA.

\+ Studiile in vitro sugerează că ofloxadna oral (400 mg la 12 ore) sau levofloxacina 500 mg oral/24 ore pot fi înlocuite cu ciprofloxacină

++_Studiile in vitro sugerează că 500 mg de tetraciclină la 6 ore ar putea înlocui doxaciclina. în plus 400 mg de gatifloxacin sau monifloxacin ambele cu acțiune similară fluororchinolonelor cu mecanism de activare asemănător cu ciprofloxacina, luate oral ar putea să o înlocuiască.

\# în acord cu centrul de control și prevenție, CDC, amoxadlina este potrivită pentru profilaxie postexpunere numai după 10-14 zile de fluoroguinolone sau doxaciclina și atunci numai docă are contraincficații pentru aceste doua clase de medicamente (sarcină, alăptare, vârsta < 18 ani sau intoleranța la alte antibiotice).

// Poate fi folosită doxadclina dacă anthracis este sensibil la acest antibiotic, sau sunt dificultăti de aprovizionare sau reacții adverse la ciprofloxadnă Pentru copiii cu greutatea peste 45 kg se prescríe dozajul pentru adulți

// Consultați terapia persoanelor gravide pentru detalii

65 de ani; nu există date pentru copii, dar bazați pe experiența cu alte vaccinuri AVA ar putea fi administrat copiilor (2).

Tabelul nr. 5

Tratamentul etioloc ic al antraxului cutanat în cursul atacului bioterorist (2)

Categoria	**Terapia inițială orală***	**Durata++**
Adulți	Ciprofloxacină 500 mg x 2/zi# Sau Doxyciclină 100 mg x 2/zi#	60 zile
Copii	Ciprofloxacină 10-15 mg/kgc la 12 ore (nu mai mult de 1 cp'zi)# Sau Doxaciclină pentru aceste vârste > 8 ani și greutatea > 45 kg: 100 mgla 12 ore > 8 ani și greutatea < 45 kg: 2,2 mg/kgc la 12 ore < 8 ani: 2,2 mg/kgc la 12 ore	60 zile
Gravide**	Ciprofloxacină 500 mg x 2/zi Sau Doxaciclină 100 mg x 2/zi	60 zile
Persoane imunocompromise imunologic	Aceleași ca pentru adulții și copii necompromiși imunologic	

*Acest tabel este adaptat cu permisiunea Morbidity Mortality Weekly Report
Antraxul cutanat la care sunt prezente semne generale, edeme întinse sau leziuni la nivelul capului și gâtului necesită terapie etiologică intravenoasă așa cum este recomandată în tabelul 3.

Ciprofloxacina și Doxyciclina pot fi considerate terapie de linia I. Amoxicilina poate fi considerat un substituent, atunci când pacientul nu poate luachinolone sau tetracicline. Pentru adulți se recomandă 500 mg amoxicilină orală de 3 ori pe zi. Pentru copii 80 mg/kgc (amoxicilină) divizată în 3 doze pe zi.

++ Prevederile anterioare recomandau ca durata terapiei în antraxul cutanat să fie de 7-10 zile dar în Atacul Biologic se prelungește la 60 din cauza legăturii cu aerosolizarea în antraxul transmis respirator. Academia Americană de Pediatrie recomandă copiilor tratamentul cu tetraciclină pentru infecțiile serioase (Rocky Mountain spotted fever).

** Cu toate că tetraciclinele și ciprofloxacina nu sunt recomandate în sarcină, raportul risc/beneficii pledează în favoarea utilizării lor. *Gravide*

Se aplică recomandările din tabelul 3 chiar dacă există riscuri în legătură cu administrarea a fluorochinolonelor și doxiciclinei (2) (tabelul 3 și 4).

Pentru tratamentul sifilisului (asociat) se recomandă penicilina (24).

Profilaxia și tratamentul în cazul antraxului transmis pe cale respiratorie poate fi efectuat cu amoxacilină numai după 21 de zile de terapie cu ciprofloxacină și doxaciclină (26).

Gravidele care alăptează trebuie să primească terapia care protejează fătul (2).

Persoanele imunosupresatenu au reprezentat un grup special de studiu până în prezent; se va aplica metodologia de terapie cu antibiotice recomandate copiilor și adulților imunocompetenți (2).

Controlul infecției

Transmiterea interumană nu a fost documentată până în prezent și nici în US Anthrax Attack 2001 (2).

Se recomandă măsuri generale de protecție, nu este necesară imunizarea sau profilaxia cu antibiotice pentru contacții bolnavilor, prietenii sau colegii, cu excepția cazurilor în care s-a confirmat faptul că aceștia sau bolnavul au fost expuși la aerosoli de antrax sau au avut contact cu suprafețe contaminate în cursul atacului (2).

Arderea ori crematorizarea cadavrelor umane sau animalelor care au decedat cu diagnosticul de antrax poate fi un mijloc de prevenire a transmiterii bolii (2).

In cazul necropsiei trebuie luate măsuri speciale de protecție pentru personal și de dezinfecție a instrumentarului (autoclavare) (2).

Decontaminarea

Decontaminarea: o activitate dificilă, controversată și încă necodificată. Factorii implicați în luarea deciziei aplicării măsurilor de decontaminare nu dispun de parametrii cerți de apreciere a necesității decontaminării și nici de metodologie eficientă de corectare a gradului de contaminare a mediului înconjurător sau de eficiența decontaminării. însăși experiența Sverdlovsk confirmă acest punct de vedere. Pe de altă parte decontaminarea insulei Gruinard din zona coastelor Angliei a necesitat eforturi deosebit de mari și o eficiență discordantă cu eforturile efectuate.In același timp implicațiile „de lungă durată" ale contaminării „de lungă durată" asupra patologiei umane și veterinare este imposibil de ignorat.

In plus eficiența oricărui „atac acoperit" este dependentă major de condițiile climaterice la expunerea atacului, dimensiunile aerosolilor diseminați și evoluția condițiilor meteorologice. Cum este imposibil să nu luăm în considerație pericolul atacului cu antrax ca armă biologică, singura cale protectoare și eficientă pentru ființa umană este vaccinarea cu vaccinuri eficiente și de asemenea și pentru șeptel.

Profilaxia postexpunere

Măsurile generale care se aplică după expunere pentru prevenirea antraxului transmis pe cale respiratorie după un atac cu aerosoli de Bacillus anthracis se decid în funcție de situația locală și se corelează cu alți factori îndeosebi cei epidemiologici (26). Nu sunt codificate condițiile în care se recurge la profilaxia cu antibiotice și nici schema de aplicare a acestora; din acest motiv se recomandă aceeași schemă la care se recurge după un atac cu cazuri numeroase și se continuă pentru 60 zile (tabelul 4). Datele preliminare după „Anthrax Attack 2001" arată că aproximativ 2% din cei care au primit antibiotice ar putea dezvolta reacții adverse severe la antibioticele prescrise, dar această apreciere nu s-a confirmat (27). Multe persoane au întrerupt antibioticele încât reacțiile adverse au apărut mai reduse numeric (27).

întrucât nu se cunoaște durata viabilității sporilor în mediul exterior, administrarea de antibiotice și supravegherea medicală se aplică în toate cazurile în care apar simptome asemănătoare gripei la cei ce au riscul expunerii la atac. In cazurile în care vaccinul este disponibil se recomandă asocierea la antibiotice (2).**BIBLIOGRAFIE**

1. **Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JC et al -** Antrax as a biological weapon. *JAMA* 1**999 ;** 281:1735-1745.
2. **Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JC et al -** Antrax as a biological weapon. *JAMA20G2;* 2087(17)2236-2252.
3. **Christopher G, Cleslak T, Pavlln J, Eltzem E -** Biological warfare: a historical perspective. *JAMA* 1997; 278:412417.
4. **Alibek K, Handelman S -** Biohazard: The Chilling True Story of the Largest Covert Biological Weapons Program in the World. New-York NY Random House, 1999.
5. **ZI II n kas RA -** Irak's biological weapons. *JAMA* 1**997; 278:418424.**
5. **Monterey Institute for Studies Chemical and Biological Weapons Monterey, Calif -** Monterey Institute for International Studies; 2001, Available at: http://ensmiis.edu/research/cbw/passess.htm.
6. **Kohout E, Sehat A, Ashrof M -** Antrax: a continuous problem in South West Iran. *Am J Med Sd,***1964247:565.**
7. **Williams R -** Bacillus anthracis and other spores forming bacilli. In Braude **Al,** Davis **LE,** Fiever **J.** eds., Infectious Diseases and Medical Microbiology Philadelphia, Pa: WB. Saunders Co, 1986270-276.
8. **Lincoln R, Hodgess D, Klein F et al -** Role of the limphatics in the pathogenesis of Antrax. *J Infect*
9. **Ross JM -** The Pathogenesis of Antrax following the administration of Spores by the respiratory route. *J Pathol Bactenol* 1957;73485-495.
10. **Hanna PC, Ireland JA -** Understanding Bacillus anthracis Pathogenesis. *Trends Microbiol* **1999;** 7:180-182.
11. **Friedlander A, Anthrax. In : Zajthuk R, Bellamy R, eds -** Textbook of Military Medicine, Medical Aspect of Chemical and Biological Warfare. Washington DC, Office of the Surgeon General. US Dept, of the Army, 1997:467478.
12. Soviet biological Warfare Threat. Washington DC: Defense Inteligent Agency. US Dept, of Defense, 1986. Publication DST-161DF-057-88.
13. **PetersCJ, Hartley DH -** Antrax inhalation and lethal human infection. *Lancet,* 2002; 359:710-711.
14. **Friedlander AM**-Microbiology: tacking antrax. *Nature,* 2001; 414:160-161.
15. **Abramova FH, Gründberg LM, Yamopolskala O, Walker DH -** Pathology of inhalational Antrax in 42 cases from the Sverdlork outbreak in 1979. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1993; 902291 -2294.
16. **Walker JS, Lincoln RE, Klein F -** Pathophysiological and biochemical changes in antrax. *Fed Proc,* 1967;26:1539-1544.
17. **Jemlgan J, Stephens D, Asford D, Omenaca C et al -** Bioterrorism-related, inhalational antrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Diss,* 2001 ; 7533-944.
18. **Brachman I, Friedlander A -** Inhalation Antrax. *Ann NY Academy Sd* ,1980; 353:83-93.
19. **SIrIsanthanaTjNavachareon N,Tharavlchltkul Pet al**-Outbreak of oral Pharingeal Antrax. *Am J Trop Med Hyg,* 1984;33:144-150.
19. **Dixon TC, Meselson M,Gulllemln J, Hanna PC -** Antrax. *N Engl J Med* **1999; 341:815-826.**
20. **Dutz** W, **Saids F, Kanhout E -** Gastric anthrax with masive ascites. *Gut* 1970; 11:352-354.
21. **Bush LM, Abrams BH, Beall A, Johnson CC -** Index case of fatal inhalational antrax, due to bioterrorism in United States. *NEnglJMed,2(M ;*345:1607-1610.
22. **Choc C, Bouhaonala S, Brook J, Elliot I, Kundson G -** In vitro development of resistence to ofloxacin and doxaciclin in Bacillus anthracis sterne. *Antimicrob Agents Chemoter,* 2000; 44:1766.

23. **Dalldorf F, Kaufmann AF, Brahman PS -** Woolsars' Disease. *Arch Pathol* 1971 ; 92:418426.
24. Antrax vaccine, mylitary use in persan gulf region (presse release), Washington DC. US Department of Defense, September 8,1**993.**
25. Pitt M, Little S, Ivins B et al - In vitro correlate of Immunity in an animal model of inhalational antrax. *J Appi* /Vfcro^'o/1989; 87:125-126.
26. **Friedlander AM, Welkos SL, Pitt ML et al -** Post exposure prophylaxis against experimental inhalational antrax. *J Infect Dis,* 1993;167:1239-1242.
Z7. **Pittman P, Giles P, Cannon T, Friedlander A -** Antrax vaccine. *Vaccine* 2001 ; 20572-978.
28. **Turnbull PC -** Antrax vaccine. *Vaccine,* 1991 ; 9:533-539.
29. The Counter Bioterrorism agenda of the national Institute of Allergy and Infectious Diseases for CDC Category A Agents Washington DC: National Institute of Allergy and Infectious Disease February 2002. Available at: httpy/www.nicd.nih.gov/dmid/pdf/biotresearchagenda.pdf.
23. Investigation of bioterrorism-related antrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy. October 2001, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001 ;50509-919.
24. American Hospital Formulary Service AHFS Drug Information, Bethesda, Md: American Society of Health System Pharmacisth **1996.**
25. Interim Recommendations for antimicrobial prophilaxis for children and breastfeeding mothersand treatment of children with anthrax. *MMWR Morb Mortal Wkly* Rep2001 ; 50:1014-1016.
26. Perkins WA, Public health implication of airborne infection. *Bacterial Rev,* 1961 ; 25:347-345.
27. Update adverse events associated with antrax profilaxis among postal employers: New-Jersey, New York City and the District of Columbia Metropolitan Area, 2001, *MMWR Morb Mortal Wkly* Rep2001 ; 50:1051-1054.

CDR Martin J Gregory, MD, MC, NSN and Marty N Alleen MD, MC, NSN - Clinicopathologic Aspects of Bacterial Agents. *Clinics in Laboratory Medicine* volum 21, number 3, September 2001, p. 514-522.

Botulismul (Clostridium botulinum toxin)

Delimitarea noțiunii

Botulismul este o boală caracterizată prin paralizii; debutează cu afectarea nervilor cranieni și progresează către extremități. Aceste tulburări simt provocate de toxina botulinică, foarte potentă, elaborată de Clostridium botulinum.

Clasificare (1):

- Botulismul produs de toxina botulinică preformată de Clostridium botulinum în hrana infectată.
- Botulismul rănilor indus prin toxina produsă în rănile contaminate cu Clostridium botulinum.
- Botulismul infantil indus prin ingestia sporilor de CI. botulinum și producerea toxinei în intestinul copiilor.
- Botulismul neclasif icabil, în care sunt incluse îmbolnăviri care apar la copiii mai mari și adulți; boala este produsă printr-un mecanism similar cu cel implicat în botulismul infantil.

Etiologie

Clostridium botulinum, germene anaerob, sporulat, se găsește în sol, de unde poate fi izolat fără dificultăți (2); din punct de vedere genetic s-au clasificat 4 grupe diverse care nu pot fi definite ca o singură specie decât prin faptul că secretă toxina botulinică (3); toxina nu are culoare, gust sau miros (2).

Toxina botulinică se prezintă în 7 tipuri antigenice distincte care au fost desemnate cu literele A-G. Tipurile de toxine se caracterizează prin aceea că nu se neutralizează încrucișat. Antitoxina A nu neutralizează tipurile B-G (2). Pe lângă C. botulinum, produc toxine și Clostridium baratti și Clostridium butiricum (3,4,5).

Toxina este complet inactivată dacă este încălzită la > 85° pentru 5 min. Botulismul transmis pe cale alimentară poate fi prevenit dacă alimentele sunt preparate termic corespunzător (2).Toxina de tip A, B, E produce îmbolnăviri umane; toxinele de tip C și D produc îmbolnăviri la animalele sălbatice și domestice (2); în experiment pe maimuțe, toxinele C, D, G, administrate prin inhalație, au produs botulism (2).

Doza letală umană de toxină botulinică a fost determinată experimental și extrapolată la om (2); doza letală umană de toxină cristalină A pentru o persoană de 70 kg este de aproximativ 0,09- 0,15 mg administrată i.v. sau ian., 0,7-0,9 prin inhalație și 70 mg pe cale orală (2,7).

Un singur gram de toxină cristalină dispersată în aerosoli și inhalată uniform poate să omoare peste im milion de persoane; din punct de vedere teoretic, dispersia și inhalarea uniformă sunt greu de realizat (2).

Toxina botulinică utilizată terapeutic în SUA (2) nu reprezintă o alternativă ca armă biologică întrucât o fiolă conține 0,3% din doza letală inhalațională și 0,005% din doza letală estimată pe cale orală (2).

Patogen ia și manifestările clinice

In mod natural botulismul apare sub trei forme (2):

1. alimentar,
2. în leziuni (răni)
3. intestinal (adulți și copii) (2)

Toate formele clinice de botulism apar după absorbția toxinei în circulație prin mucoase (intestinală, pulmonară), răni; toxina botulinică nu pătrunde prin pielea intactă (2). Botulismul produs prin răni și cel intestinal se dezvoltă după ce toxina botulinică a fost produsă în țesuturi devita- lizate sau în lumenul intestinal (în anaerobiază) (2).

4. A patra formă clinică de botulism uman este rezultatul aerosolizării și inhalării toxinei botulinice (2,8,9). Cel puțin o țară a pregătit rachete și obuze cu toxină botulinică (10).
5. Toxina botulinică absorbită este transportată prin sânge

până la sinapsa colinergică (principala legătură neuromusculară) unde este fixată ireversibil; ulterior blochează secreția de acetilcolină. In consecință toate formele de botulism uman se manifestă prin semne neurologice identice (2). In botulismul abdominal se adaugă semnele digestive: crampe abdominale, grețuri, vomă, diaree (11).

Din punct de **vedere clinic,** botulismul este o boală acută, afebrilă, caracterizată prin paralizii flasce, simetrice, descendente care debutează invariabil prin paralizii ale musculaturii bulbare (2) și paralizii ale nervilor cranieni. Manifestările clinice simt similare indiferent de tipul toxinei, dar diferă în intensitate și rapiditatea apariției în directă legătură cu nivelul toxemiei (2). Recuperarea se produce prin reinervarea mușchilor paralizați, proces care la adulți poate dura săptămâni sau luni.

La debut bolnavii cu botulism prezintă tulburări de vedere, vorbire și înghițire (tabelele 1) (2)

Principalele manifestări neurologice pentru toate formele clinice de botulism sunt următoarele: ptoză palpebrală, diplopie, vederea estompată, încețoșată, pupilele dilatate și cu reactivitate (incertă, disartrie, disfonie și disfagie) (2,8,11,12).

Mucoasa cavității bucale este uscată și faringele congestionat (2) datorită blocării colinergice parasimpatice, periferice. Apar, mai rar, paresteziicircumorale și parestezii periferice (2), disfagia și abolirea reflexului de înghițire (2). Reflexele tendinoase profunde se diminuează și dispar, apare constipația (2). Persoanele netratate pot deceda din cauza obstrucției căilor respiratorii (datorită paraliziei musculaturii faringiene și a căilor respiratorii superioare) și a volumului respirator inadecvat (paralizia diafrag- mului și a musculaturii respiratorii accesorii (2). Bolnavul rămâne afebril până când apar infecțiile supraadăugate, în special pulmonare (2).

Toxina botulinică nu depășește bariera hemato-encefalică, bolnavii nu prezintă confuzie, dar comunică dificil, sunt

letargici (paralizie bulbară). **g-|**

Botulismul poate fi recunoscut ușor dacă bolnavul prezintă triada:

1. Paralizie flască simetrică, descendentă, cu predominanța paraliziilor bulbare
2. Afebrilitate
3. Senzoriul clar

Predominența paraliziilor bulbare poate fi rezumată astfel: diplopie, disartrie, disfagie, disfonie (2).**Tabelul 1**

Simptome și semne în botulismul alimentar, Tip A și B*

Sbnptome	%
Oboseală	77
Amețeală	51
Diplopie	91
Diminuarea vederii	65
Disfagie	96
Gură uscată (senzație)	93
Disartrie	84
Dureri faringiene	54
Dispnee	60
Constipație	73
Greață	64
Vărsături	59
Crampe abdominale	42
Diaree	19
Oboseala brațelor	73
Oboseala picioarelor	89
Parestezie	14
Semne	
Agitații	90
Ptoză	73
Meteorism	65
Pupile dilatate sau fixe	44
Nystagmus	22
Paralizie facială	63
Senzație de sufocare	65
Diminuarea reflexului faringian	
Limbă flască	58
Astenie (oboseala) brațelor	75
Astenie (oboseala) picioarelor	69
Hiperreflexie sau areflexie	40
Ataxie	17

* Datele provin din studiul epidemiilor de botulism din SUA 1973-1974; numărul bolnavilor luați în studiu a variat între 35 și 55; Adaptat după Atughes și alții (11).

Epidemiologie

Suspiciunea clinică este cea care poate să susțină tipul de epidemie: natural sau intenționat. Diseminarea sub formă de

aerosoli poate să fie suspicionată dacă numărul (mare) de cazuri apare concomitent într-un teritoriu dat și este fără legătură cu un produs alimentar consumat în comun (2).

Botulismul, toxina botulinică, nu se transmite interuman; un microb modificat genetic, intenționat să producă toxină botulinică, poate fi contagios. Nu se cunosc cazuri în care apa să fie incriminată ca vector al toxinei (2). Epidemiile naturale sunt induse de hrana preparată necorespunzător termic în gospodării individuale (2).**Tabelul 2**

Simptome și semne ale botulismului transmis pe cale respiratorie (inhalațional experimental, terorist) în ordinea apariției (2)

Oameni (n = 3)13	**Maimuțe (n = 9)***
A treia zi după expunere: Mucus în faringe Greutate (dificultate de a înghiți hrană solidă) Agitație	12-18 ore după expunere: Oboseală musculară medie Ptoză intermitentă Emisie de gaze intermitent
Ziua a patra după expunere Dificultate în mișcarea globilor oculari Dilatație pupilară medie, nistagmus Vorbire ininteligibilă Mers nesigur Oboseală extremă	Urmate de: Oboseală severă a musculaturii posterioare a gâtului Respirație (intermitentă) Secreții nazale Salivație, disfagie Respirație orală Raluri Anorexie Oboseală generalizată severă Culcat lateral
	A doua - a patra zi după expunere Moartea unor animale

* După o expunere la 4-7 doze medii letale de toxină botulinică pentru maimuță. Timpul până la debut și evoluția paraliziilor a fost dependent de doză (14).

Durata incubației depinde de dinamica absorbției toxinei, respectiv de cantitatea absorbită (2). în botulismul alimentar, transmis prin hrană, incubația variază între 2 ore și opt zile după ingestie (2). In mod obișnuit cazurile apar după 12-72 de ore de la masa incriminată, alte cazuri în următoarele trei zile, după care frecvența apariției cazurilor se reduce (2). Nu este practic posibil să se determine timpul scurs de la inhalarea toxinei până la apariția semnelor clinice, momentul inhalării toxinei neputând să fie determinat.

Susceptibilitatea la botulism nu diferă pe sexe; orice epidemie de botulism generează suspiciunea de botulism inhalațional (2); suspiciunea este susținută de absența

hranei comune printre bolnavi, dar mai ales de particularitățile înscrise în tabelul 3 (2).

Diagnosticul

Confirmarea botulismului este asigurată de laboratoare competente dar adesea acestea dau răspunsul după mai multe zile, de aceea

Tabelul 3

Caracteristicile unei epidemii care ar sugera o răspândire deliberată a toxinei botulinice (2)

- Epidemie cu un număr mare de cazuri de paralizii flașce cu pedominența paraliziiloe bulbare
- Epidemie cu un tip neobișnuit de toxină (CDF sau G sau tipul de toxină E care nu a fost achiziționată dirrtr-o hrană acvatică).
- Epidemie cu un factor geografic comun printre toate cazurile (aeroport, loc de muncă) dar fără expunere dietetică comună. (Caracteristici sugestive pentru un atac cu aerosoli)
- Epidemii simultane multiple; fără o sursă comună. Notă: Istoricul călătoriilor și al activităților ar putea sprijini suspiciunea pentru o epidemie de botulism. Bolnavii sau suspecții trebuie întrebați dacă au cunoștință de alte cazuri similare.

diagnosticul clinic este fundamental în recunoașterea botulismului și formularea răspunsului, inclusiv în cazuri de atac terorist cu toxina botulinică (2).

Diagnosticul diferențial

Decizia pentru diagnosticul de botulism este o decizie care poate fi susținută numai după eliminarea altor manifestări clinice: polira- diculonevrita, miastenia gravis sau alte boli ale sistemului nervos (2).

întrucât măsurile de răspuns la un atac biologic cu toxina botulinică trebuie luate în timpul cel mai scurt, iar confirmarea de laborator necesită timp, diagnosticul clinic pozitiv și diferențial trebuie efectuat urgent. Diagnosticul de laborator depinde în mare măsură de selectarea probelor, recoltarea și ierarhizarea lor.

Testele de laborator

Eșantioanele pentru diagnosticul de laborator cuprind: ser (> 30 ml sânge pentru adulți, mai puțin pentru copii), scaun, aspirat gastric și, dacă este posibil, conținutul vomei și alimentul suspectat. Sângele trebuie recoltat înainte de administrarea serului antibotu- linic. Dacă bolnavul este constipât se efectuează o clismă cu apă sterilă. Aspiratul gastric sau mai degrabă scaunul este de preferat în caz de suspiciune pentru botulismul transmis prin aerosolizarea toxinei botulinice (2). Eșantioanele trebuie păstrate la frigider, iar când sunt transmise laboratorului se însoțesc de o listă a medicamentelor administrate bolnavului după debutul clinic pentru a elimina prin dializă medicamentele toxice pentru șoareci (2).Testul standard pentru diagnosticul de laborator pe eșantioanele clinice și alimente este testul biologic/șoarece. Testul biologic pe șoarece detectează 0,03 ng de toxină botulinică și rezultatul se obține în 1-2 zile (între 6-96 ore) (15). Din fecale și eșantioanele gastrice se efectuează culturi în anaerobioză și dacă sunt pozitive izolatele din culturi sunt testate biologic pe șoareci (2).

Dintre explorările electrofiziologice, electromiograma oferă date convingătoare - velocitatea conducerii nervoase: normală; funcția senzitivă a nervilor: normală; potențialul motor scurt, de mică amplitudine și un răspuns crescut a stimulării repetate, adesea observate numai la 50 Hz.

Terapia

Terapia botulismului are în vedere:

a. **Terapia suportivă:** asistarea funcțiilor vitale ale organismelor infectate pe durata intervalului până la recuperarea paraliziilor.
   - Asigurarea aportului alimentar și de lichide
   - Asistarea ventilației pulmonare
   - Aplicarea terapiei complicațiilor infecțioase sau altele.

b. **Imunizarea pasivă cu anti toxină preparată pe animale (cal)**

Pentru terapia suportivă se recurge la mijloacele actuale, foarte evoluate, de asistare a funcțiilor vitale (1,2) și terapia

complicațiilor, susținute tehnic și individualizate la condițiile bolnavilor asistați, măsurile de terapie intensivă simt capabile să reducă drastic mortalitatea (2).

Tehnicile de terapie intensivă se referă la suportul:

Respirației:

- așezarea în poziții favorabile respirației
- aspirarea secrețiilor
- ventilație mecanică
- păstrarea reflexelor de înghițire și tuse.

Alimentația:

- pe sondă nazo-gastrică
- parenterală
- asiguratorie pentru lichide, corespunzătoare caloric; principii alimentare, vitamine și săruri minerale.

Terapia complicațiilor

Administrarea antibioticelor cu spectru larg, parenteral, cu efect bactericid, nu are efecte directe asupra botulismului ci se adresează complicațiilor în primul rând pulmonare (aminoglico- zidele și clindamicina sunt contraindicate - cresc blocada neuro- musculară).

Imunizarea pasivă (administrarea de antitoxină polivalentă anti A, B, E) necesită unele precauții:

- testarea sensibilizării (anterioare) și a răspunsului imediat la administrarea proteinelor străine (de cal);
- dacă bolnavul este sensibilizat se practică desensibilizarea pentru a evita atât accidentele minore dar mai ales majore „șocul anafilactic".

Riscul reacțiilor adverse poate fi redus prin respectarea cu strictețe a indicațiilor incluse de fabricant în prospect. Nu sunt codificate condițiile și nu se cunosc rezultatele administrării de cărbune activat în botulismul uman.

Profilaxia

Botulismul poate fi prevenit prin:

Imunizare pasivă:

- administrarea de antitoxină botulinică preparată pe cal
- administrarea de imunoglobuline hiperimune specifice

Imunizarea cu vaccin:

- (toxoid) botulinic

Recurgerea la antitoxină este limitată de cantitățile reduse disponibile, de antitoxină și de reactogenitatea acesteia. Dat fiind efectul proiectiv pentru persoanele expuse, dar și pericolul reacțiilor adverse, se recurge la profilaxie la apariția primelor semne clinice care anunță paraliziile.

Toxoidul pentavalent (A, B, C, **D,** E) nu se administrează populației generale din cauza unei cantități mici în depozite și a duratei scurte de protecție postvaccinare, câteva luni (2).

Decontaminarea

Deși atât de potentă, toxina botulinică este foarte ușor de distrus: încălzirea la 85° pe o durată de 5 min decontaminează alimentele și băuturile (2) .Persistența toxinei botulinice aerosolizate în atmosferă depinde de condițiile atmosferice și de dimensiunile particulelor în aerosoli (2). Temperaturile extreme și umiditatea degradează toxina (2), în timp ce aerosolii fini se disipează în atmosferă. In funcție de condițiile meteorologice, toxina botulinică se degradează (între 1-4% pe minut) (16). La o degradare de 1% pe minut o degradare substanțială (> 13 logaritmi) a toxinei botulinice apare după 2 zile de la aerosolizare (16).

Recunoașterea unei „diseminări fine acoperite" de toxină botulinică se realizează probabil prea târziu pentru a putea fi prevenite expunerile consecutive. Dacă expunerile sunt anticipate, pot fi luate măsuri de protecție: acoperirea nasului și gurii cu îmbrăcăminte (eșarfă, cămașă sau batistă) (17). Spre deosebire de mucoase, pielea este impermeabilă la toxina botulinică (2). După expunere la toxina botulinică, pielea și hainele trebuie spălate cu apă și săpun (2). Obiectele și suprafețele contaminate se decontaminează (spălare) cu soluție 1% hipoclorit (18) dacă nu se poate aștepta ore-zile pentru degradarea naturală (18).

Controlul infecției

Personalul medical care îngrijește bolnavi cu botulism va respecta precauțiunile standard. Suspecții de botulism nu trebuie izolați.

Perspective de cercetare (2)

Minimalizarea (tratarea, prevenirea) botulismului ca armă.

Tehnici de laborator care să evidențieze rapid un atac biologic.

O tehnică imunoenzimatică pentru a înlocui diagnosticul biologic-șoarece.

Detectarea prin ELISA a toxinei în aerosoli și pe câmpurile de bătălie.

Valorificarea cărbunelui activat în detoxifiere predominant digestiv nu pulmonar.

Un înlocuitor pentru imunoglobulinele specifice umane.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ellas Abrutyn -** Botulism Chapter 147, în Harrison's Principles of Internal Medicine 14th Edition, McGraw Hill, 1998, p. 905-906.
2. **Arnon S Stephen, Schechter R, biglesby T et al -** Botulinum toxin as a Biological Weapon, JAMA, February 28,2001, vol. 285, nr. 8, p. 1059-1070.**Smith LDS -** Botulism. The organism, its Toxins, the Disease. Springfield Charles C Thomas Publisher, 1977.
3. **Hall JD, McKraskey LM, Pincomb BJ, Hatheway CL -** Isolation of an organism resembling Clostridium barbarti which produces type F botulinal toxin from an infant, with botulism. J Clin Microbiol 198521654-655.
4. **Aureli P, Fenicia L, Pasolini B, Glanfrasceschl M, McKroskey LM, Hatheway CL -** Two cases of type E infant botulism caused by neurotoxigenic Clostridium butyricum in Italy. J Infect Dis 1986;154207-211.
5. **Montecuclo C -** Clostridial neurotoxins: the molecular pathogenesis of tetanus and botulism. Curr Top Microbiol Immunol 1995;195:1-278.
6. **Schauz EJ, Johnson EA -** Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. Microbiol Rev 1992;56:80-99.
7. **Franz DR, Pitt LM, Clayton MA, Hanes MA, Rose KJ -** Efficacy of profilactic and therapeutic administration of antitoxin for inhalation botulism. In Das-Gupta BR, ed., Botulinum and Tetanus neurotoxins: Neurotransmission and Biomedical Aspects, New York NY, Plenum Press 1993:473-476.
8. **Tucker JB -** Toxic Terror: Assesing the terrorist use of Chemical and Biological Weapons. Cambridge, Mass: MIT Press2000.
9. **ZlllnskasRA -** Irak's biological weapons the past or future? JAMA 1997278:418-424.
10. **Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH et al -** Clinical features of types A and B food-borne botulism. Ann Intern Med 1981 ;95:442-445.
11. **Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL -** Botulism in the United States: a clinical and etiologic review. Ann Intern Med 1998;129 221 -228.
12. **Holzer VE**-Botulism from inhalatie (in German). Med Klin 1962;57:1735-1738.
13. **Middlebrook JL, Franz DR -** Botulinum toxins. In: Sidell FR, Takafugi ET, Franz DR, eds., Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, Washington DC, Office of the Surgeon General, 1997643-654. Textbook of Military Medicine part I vol. 3.
14. **Seantz EJ, Johnson EA -** Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine, Mfcrobiol Rev 1992;56:80-99.

15. **Dorsey EH, Bebe JM, Johns EE -** Response to airborne Clostridium botulinum toxin to certain atmospheric stresses. Frederick ND: US Army Biological Laboratories, October 1964, Memorandum 62.
16. **Wiener SL -** Strategies for the prevention of successful biological warfare aerosol attack. Mil Med 1996;161251-256.

Franz DR - Defense against toxin weapons. Ft Detrick, Md: US Army Medical Institute of Infectious Diseases, 1997

Pesta (Yersinia pestis)

Delimitarea noțiunii

In natură Pesta (infecția cu Yersinia pestis) evoluează ca zoonoză acută febrilă. îmbolnăvirile umane simt rare; pesta este una dintre cele mai severe și letale boli infecțioase cunoscute (1).

Infecția cu *Yersinia pestis* evoluează în focare naturale extinse în Asia, Africa și America. Gazdele naturale sunt reprezentate de rozătoarele sălbatice și peridomestice (1). Transmiterea la om se realizează prin înțepătura de purice, mai rar prin contactul direct cu țesuturile animalelor infectate sau pe cale aeriană prin picături; în cursul epidemiilor este posibilă transmiterea interumană.

Principalele forme clinice de pestă:

1. bubonică;
2. septicemică;
3. pulmonară.

Working Group on Civilian Biodefence SUA (2) a identificat un număr limitat de agenți biologici, care, dacă sunt utilizați ca arme ar putea cauza boală și deces într-un număr atât de mare încât să poată paraliza un oraș sau o regiune (2). Yersinia pestis, agentul etiologic al Pestei, a fost inclus pe lista întocmită de Centrul de Control al Bolilor și Prevenție (CDC) USA, ca unul dintre cei mai importanți dintre acești agenți (2).

Yersinia Pestis prezintă caracteristicile necesare pentru a fi utilizată ca armă biologică: poate fi cultivată ușor și ieftin în cantități mari, diseminat prin aerosoli, produce decese numeroase în special în forma clinică pulmonară, se transmite secundar în cursul epidemiilor (2).

Epidemiologie

Pesta naturală, care în natură evoluează ca epizootii la rozătoarele sălbatice de pe toate continentele cu excepția Australiei (5) este transmisă omului prin înțepătura puricilor infectați (1,2,3).

Apariția epidemiilor este precedată de mortalitate crescută printre șobolanii din jurul locuințelor (2, 3).

Yersinia pestis, transmisă omului de purice, determină la

om pesta bubonică și numai excepțional pesta septicemică (2).

Pesta bubonică și pesta septicemică nu se transmit secundar decât în cazuri în care în evoluția pestei bubonice apare secundar pesta pulmonară, facilitând astfel transmiterea interumană secundară prin picături (2). Persoanele infectate pe această cale manifestă clinic simptomatologia pneumoniei pestoase (4) și pot declanșa epidemii importante (5,6).

Prima pandemie de pestă cunoscută a debutat în anul 54 î.Cr. în Egipt, a traversat Europa, Africa de Nord, Asia Centrală și de Sud provocând moartea a 50-60% din populația acelor timpuri (5).

A doua pandemie cunoscută și sub numele „black death" sau „great pestilence" a debutat în anul 1346 și a provocat moartea, numai în Europa, a 20-30 milioane de oameni, o treime din populația acelor timpuri (7). Pesta s-a răspândit încet și inoxerabil din sat în sat prin șobolani și oameni infectați sau mult mai repede prin corăbii pe ape. Pandemia a durat peste 130 de ani și avut implicații majore politice, economice, demografice și religioase (2).

A treia pandemie a început în China, în anul 1855, s-a extins în toate continentele și a produs moartea a 12 milioane de oameni numai în India și China (5).

Epidemia din Manciuria 1910-1911 a evoluat cu multe cazuri de pneumonie pestoasă ca și cea din 1920-1921. In epoca de dinaintea antibioticelor, mortalitatea în pestă pulmonară ajungea la 100% (6).

In România au evoluat mai multe epidemii de pestă; cea mai importantă a fost cea din timpul domniei lui Vodă Caragea.

In prezent, pesta evoluează în lume cu cazuri sporadice sau excepțional în focare epidemice (5,6). Evoluția pandemică a pestei în viitor este puțin probabilă, datorită condițiilor actuale de locuit, terapiei cu antibiotice și performanțelor structurilor de Asistență Medicală și Sănătate Publică (2).

Yersinia pestis a fost utilizată ca agent biologic pentru prepararea armei biologice ca acțiune ofensivă statală (2,8,9), și individuală (10).

în anul 1970, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a raportat un scenariu: dacă 50 kg cultură de *Yersinia pestis* ar fi răspândite sub formă de aerosoli asupra unui oraș de 5 milioane de locuitori, 150.000 dintre aceștia s-ar infecta și ar dezvolta simptomatologia pestei pulmonare care ar produce 36.000 de decese (11). Baditi pestei ar rămâne viabili sub formă de aerosoli pentru 1 oră pe o suprafață de 10 km^2 (11). Unnumărmarede locuitori ar încerca „săfugă" deteamă indusă de răspândirea bolii (11) și ar contribui la extinderea epidemiei.

Particularitățile epidemice ale pestei produsa de arme biologice

Epidemiologia pestei induse ca armă biologică diferă de evoluția naturală a pestei (2). Diseminarea intenționată a Yersiniei pestis se face prin aerosoli, mecanism testat pe primatele neumane (12).

Ihiția1 boala indusă ar semăna cu orice altă boală respiratorie severă. Dimensiunile epidemiei depind de particularitățile agentului biologic utilizat, condițiile de mediu la momentul diseminării și după diseminare și metodele de aerosolizare (2). Simptomele apar între 1-6 zile după expunere și decesul apare curând după debut (13).

Diseminarea artificială a *Yersiniei pestis* poate fi suspicionată și elucidată ori de câte ori vor apărea cazuri în localități necunoscute că ar fi avut epizootii de pestă anterior, la persoane fără risc de infecție și în absența șobolanilor morți în jurul locuințelor (2).

Agentul etiologic

Yersinia pestis este un bacii gram-negativ, uneori cocobacil; se colorează giemsa; nu fermentează lactoza, este ureazo și indol negativ și face parte din familia enterobacteriaceelor. Se dezvoltă optim la 28°C pe medii cu sânge, posedă factori de virulență care blochează fagocitoza și alți factori de operare (5).

Manifestările clinice

Manifestările clinice care apar în pestă consecutiv unui atac biologic se deosebesc de cele proprii pestei dezvoltate

în mod natural (2).

Yersinia pestis inhalată în aerosoli va induce pestă pulmonară; incubația durează 1-6 zile, cel mai frecvent 2-4 zile (12,13,14,15). Primele semne de boală sunt: febră, tuse și dispnee, hemoptizii și mai rar tuse cu expectorație purulentă (12,13). Pot apărea simptome gastrointestinale: greață, vărsături, dureri abdominale, diaree. Semnele clinice care caracterizează pesta pulmonară primară sunt similare celor care concurează clinic cu oricare pneumonie bacteriană severă, care progresează rapid și sunt foarte asemănătoare cu cele care apar în pneumonia secundară din pesta transmisă natural (2, 3). Pesta primară pulmonară nu se însoțește de buboane (doar excepțional pot apărea buboane cervicale) (2).

Radiografia pulmonară evidențiază opacități și infiltrații pulmonare bilaterale (2).

Testele de laborator evidențiază: tulburări de coagulare, creșterea transaminazelor serice, azotermie (15). Evoluția între expunere și deces este de 2-6 zile fără terapie cu antibiotice, în medie 2-4 zile (13).

Diagnosticul

Diagnosticul (suspiciunea) de pestă reprezintă un test de performanță pentru corpul medical justificat de frecvența actuală extrem de scăzută a cazurilor de pestă fapt care implică profesionalismul și responsabilitatea; sesizarea corectă poate anunța precoce o epidemie. Suspiciunea de pestă trebuie urmată de informarea structurilor sanitare competente, pentru declanșarea măsurilor de limitare și combatere a epidemiei (2). Diagnosticul microbiologic (colorația gram a frotiurilor din sânge și spută ca și testarea directă a anticorpilor fluorescenți pot susține ferm diagnosticul etiologic de pestă). Hemaglutinarea pasivă este utilă în diagnosticul retrospectiv. Confirmarea diagnosticului etiologic de pestă aparține laboratoarelor specializate (detectarea antigenului, ELISA pentru IGM, PCR); diagnosticul precoce de pestă necesită obținerea unui mănunchi de suspiciuni în cazurile de pestă transmisă natural, dar mai ales în pesta - „armă biologică" transmisă

pe cale respiratorie prin aerosoli- „atac terorist". Nu există nici un sistem de avertizare care să detecteze aerosolii de *Yersinia pestis* (16); apariția bruscă a unor epidemii severe în rânduluneipopulații anterior sănătoase (febră, tuse, dispnee, dureri toracice, asocierea hemoptiziilor) cu evoluție rapidă către deces ca și a semnelor clinice de septicemie, justifică formularea suspiciunii de atac clandestin (acoperit) cu arme biologice (tabelul 1) (2).

Terapia

Terapia cu antibiotice (etiologică) în cazul unui atac cu *Yersinia pestis* este încă în studiu (2). în tabelul 2 sunt înscrise recomandările actuale (2) pentru bolnavii cu pestă pulmonară și pentru profilaxia postexpunere.**Tabelul 1**

Diagnosticul_pestei_pulmonare_apărută_consecutiv_atacului_cu_armă biologică_(2) Apariția bruscă, la mai multe persoane a următoarelor manifestări clinice: febră, tuse, polipnee, hemoptizii și dureri toracice
Simptome gastrointestinale obișnuite: greață, vomă, dureri abdominale și diaree
Evoluție fulminantă și mortalitate mare
Semne clinice
Polipnee, dispnee, cianoză
Sepsis, șoc și insuficiență de organ
Prezență excepțională a bubonului cervical
Purpură cutanată în boala avansată
Teste de laborator
Aspirat din buboane, sânge, spută:
Bacili gram negativi (se evidențiază prin coloranții Wright, Giemsa sau Wayson,
Testele rapide de diagnostic se efectuează numai în laboratoarele specializate
Infiltrate șl opacități pulmonare pe radiografia toracică
Anatomia patologică:
Exudat lobular, bacili agregați, zone de necroză în parenchiremul pulmonar

In cazurile în care au apărut focare cu cazuri puține se recomandă terapie parenterală (streptomicină sau gentamicină) (tabelul 2).

In situațiile cu cazuri numeroase se recomandă terapia orală (tetraciclină sau ciprofloxacină) (tabelul 2).

Bolnavii cu pestă pneumonică sau septicemică necesită pe lângă terapie etiologică cu antibiotice, tratament suportiv (în servicii de terapie intensivă) (1).

Cazurile suspecte de pestă pulmonară trebuie tratate cu antibiotice înainte de confirmarea diagnosticului pentru a nu reduce șansele de supraviețuire (19).

Deteriorarea clinică în continuare semnalizaeză rezistența *Yersinia pestis* la terapia etiologică aplicată și trebuie reevaluată (2).

Tratamentul grupurilor speciale

Copiii

Datorită controverselor privind administrarea unor

antibiotice la vârstele mici, se recomandă:

In situațiile în care numărul cazurilor este mic, streptomicină sau gentamicină, așa cum este înscris în tabelul 2.**Tabelul 2**

Recomandările actuate pentru: tratamentul etiologic bolnavilor cu pneumonie pestoasă și pentru profilaxia după expunere[13])**A.**

PNEUMONIA PESTOASĂ Adu Iți

Alegerea preferată:

Streptomicină 1 g X 2/zi i.m.

Gentamicină 5 mg/kg i.m. sau i.v., sau 2 mg/kg doză de încărcare urmată de 1,7 mg/kg i.m. sau i.v. zilnic+

Altemativă: Doxaciclină, 100 mg i.v. X 2/zi sau 200 mg i.v. o dată pe zi

Ciprofloxacin 400 mg i.v. x 2/zit

Cloramfenicol 25 mg/kg i.v. X 4/zi*

Copil ■■

Alegerea preferată:

Streptomicină 15 mg/kg corp i.m.

X 2/zi doza maximă/zi < 2 gr Gentamicină 2,5 mg/kg corp i.m. X 3/zi+

Alternativă :

Doxaciclină:

dacă = 45kg: doza adulților;

dacă < 45 kg: 2,2 mg/kg i.v. x 2/zi (maxim 200 mg/zi)

Ciprofloxacin 15 mg/kg i.v. x 2/zit

Cloramfenicol 25 mg/kg i.v. x 4/zi*

Femei gravide[11]

Alegerea preferată:

Gentamicină 5 mg/kg i.m. sau i.v. 2mg/kg doză de încărcare urmată de 1,7 mg i.m. sau i.v. x S'zi-i-

Doxaciclină 100 mg i.v. x 2/zi sau 200 mg i.v. o dată pe zi

Ciprofloxacină 400 mg i.v. x *2/zit*

B.TERAPIA GRUPURILOR MARI DE POPULAȚIE ȘI PROFILAXIE POSTEXPUNERE

13) Acestea sunt recomandările (prin consens) Grupului de lucru asupra Bioapărării Civile și nu sunt în mod necesar aprobate de F.D.A. Odată antibioticul selectat, terapia trebuie continuată pentru 10 zile. Terapia orală poate fi un substitut dacă starea clinică a pacientului se îmbunătățește.

i.m. = intramuscular; i.v. = intravenos

\+ Dozele de aminoglicozide trebuie ajustate în concordanță cu funcția renală Este evident că gentamicină, 5 mg/kg corp i.m. sau i.v. o dată pe zi, ar fi eficace la copii, cu toate că nu este universal acceptat în practica clinică. Oricum, până la vârsta de 1 săptămână și la născuții prematur s-ar putea administra gentamicină 2,5 mg/kg i.v. x 2/zi

* Alte chinolone pot fi un substitut în doze calculate pe vârste

* Concentrația trebuie menținută între 5 și 25 g/ml. Concentrația mai mare de 25 g/ml poate produce supresiune medulară ireversibilă (17).

* Durata tratamentului cu antibiotice în pestă (in Mass Casualty Silling) este de 10 zile. Durata profilaxiei postexpunere este de 7 zile

xx) Copiii mai mici de 2 ani nu vor primi cloramfenicol. Preparatele orale de cloramfenicol sunt disponibile numai în afara USA

ț Tetraciclina poate fi înlocuită cu Doxaciclină

Adu Ițl

Alegerea preferată:

Doxaciclină 100 mg oral x 2/zit Ciprofloxacină 500 mg oral x *2JzA*

Alternativa:

Cloramfenicol 25 mg/kg oral x 4/zi[xx]

Copil[11]

Alegerea preferată:

Doxaciclină} dacă = 45kg: doza adulților; dacă < 45 kg: 2,2 mg/kg oral x 2/zi Ciprofloxacin 20 mg/kg oral x 2/zi

Alternativa

Cloramfenicol 25 mg/kg x 4/zi*[xx]

Femei gravide[11]

Alegerea preferată:

Doxaciclină 100 mg oral x 2/zif

Ciprofloxacin 500 mg oral x 2/zi Alternativa:

Cloramfenicol 25 mg/kg oral x 4/zi*[x]

x

In situațiile în care numărul cazurilor este mare sau în profilaxia postexpunere se recomandă Doxaciclină. Alternativele sunt înscrise în tabelul 2. Recurgerea la aceste antibiotice este recomandată după ce s-a luat în calcul raportul risc/beneficii (2).

Femeile gravide

Pentru gravide recomandările din tabelul 2 sunt de urmat inclusiv în ceea ce privește alternativele (2).

Persoanele imunodeprimate

Persoanele imunodeprimate vor beneficia de recomandările înscrise în tabelul 2 întrucât nu există studii specifice pentru acest grup de persoane în ceea ce privește terapia infecției cu Yersinia pestis, transmisă pe cale naturală sau pe cale respiratorie în aerosoli.

Profilaxia postexpunere

Apariția, după expunere, a simptomatologiei (febră peste 38°C și tuse) care sugerează pneumonia pestoasă în grupuri mici impune începerea tratamentului parenteral cu antibiotice; în situațiile cu cazuri numeroase se recurge la administrarea orală de antibiotice după schema din tabelul 2 (2). Vor fi tratați copiii care se încadrează în cel de-al doilea grup, inclusiv cei care manifestă doar polipnee (20).

Măsurile profilactice trebuie extinse asupra celor care prezintă teamă de epidemie ca și a acelora care nu au locuință „boschetarii" sau a celor cu handicap major (2).

Persoanelor asimptomatice care au avut contact strâns cu persoane infectate cu pestă pulmonară netratată în spital, se recomandă să primească profilaxie și supraveghere pentru 7 zile (20) (tabelul 2).

Contactul strâns este definit ca un contact cu un bolnav de pestă pulmonară la mai puțin de 2 metri distanță (20).

Controlul infecției

Contacții apropiați primesc profilaxie și nu se izolează; cei care refuză profilaxia de asemenea nu se izolează, dar simt suprave- gheați îndeaproape în legătură cu apariția tusei și a febrei în următoarele 7 (șapte) zile după expunere și tratați imediat ce o astfel de simptomatologie

apare.

Transmiterea pneumoniei pestoase a fost prevenită în epoca modernă prin purtarea măștii chirurgicale (2). Se pot adăuga alte măsuri: purtarea halatelor, mănușilor și ochelarilor. Pentru laboratoare se aplică măsuri de protecție de gradul 2 sau 3.

Cadavrele trebuie manipulate cu atenție, de către personal bine instruit și protejat, iar dacă familia acceptă și este posibil trebuie incinerate. Dacă se efectuează necropsia, măsurile de protecție simt de gradul 3. Decontaminarea mediului înconjurător - Yersinia pestis nu formează spori, este sensibilă la lumina solară și căldură încât nu supraviețuiește îndelungat în mediul exterior (2).

In cazurile de atac biologic cu Yersinia pestis, aerosolii sunt deja răspândiți cu mult timp în urmă față de apariția primelor cazuri de pestă pulmonară.

BIBLIOGRAFIE

1. **Grand L, Chambell David -** Dennis Plaques and other Yersinia infections in Harrison's Principles of Internal Medicine. Medicine No.Graw-Hill 14th Edition 1998, ch 164, p. 975-982.
2. **kiglesby TV, Henderson DA Bartlett JG et al -** Plague as a biological weapon. JAMA, May 3,2000, vol. 283, No. 17, p. 2281-2290.
3. **Păun L -** Pesta. Boli infecțioase tropicale. Editura Medicală, București, 1**979,** p. 22-30.
4. **Dennis D, Meyer F -** Plague. In: Horsburyh CR, Nelson AM, Pathology of Emergy Infections Washington DC: ASM Press, 1997,2147.
5. **PenyRDjFetheroton**JD-Yersiniapestis-ethiologicagentofplague.ClinMfcrobiol,Rev 1997,10,35-96.
6. **Cermln E Richard -** Pearson strong and Mass epidemic of plague, 1910-1911. **J** Hist Med Allied Sci, 1989,44,296-319.
7. **Slack P** -The black death past and present. Trans R Soc Trop Med Hig, 1989,83,461 -463.
8. **Harris SH -** Factories of death. New York NY Rontledge, 1**994,78,96.**
9. **Allbeck K, Hendelman S -** Biohazard. New York NY Random House, 1**999.**
10. **Carus WS -** Bioterorism and biocrimes the delict use an biologic agents in the 20 Century. Washington DC, Center for Counterproliferations Research, National Defense University, 1995.
11. Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva S/vizeland: World Health Organization, 1970,98-109.
12. **Speck RS, Wolohow H -** Studies on the experimental epidemiology of respiratory infections: experimental pneumonic plague in macaccus reshus. **J** Infect Dis. 1957,100,**58-69.**
13. **Wul** TA-Treatise on pneumonic plague. Geneva, Switzerland League Nations Health Organization, 1926.
14. **Alexie S -** Bockemuhl Yersinia and other enterobacteriaceae in Muray **P** Manual of Clinical Microbiology, Washington DC, American Society for Microbiology, 1999,483-496.
15. **Butler T -** Yersinia species (including plague). In: Mendel GL, Bennet **JE,** Dohin R (eds): Principle and Practice of Infections Diseases. New York NY Churchil Livingstone, 1995,2070-2078.
16. Institute of Medicine National Research Council Section and Management of Biological Agents. In: Chemical and Biological Terorrism: Research and Development to in prove Civilian Medical Response, Washington DC, National Academy Press, 1**999,95.**
17. Scott JL, Finegold SM, Belkin GA et al - **A controled duble blind study of hematologic toxicity of cloramfenlcol. N Engl J Med, 1965,272,113-142.**
18. **Watteberg K, Kelly HV, Angelus P -** Backstrom C the need for loading dose of gentamicin in

neonates. Ther Emerg Mărit 1989,11,16-20.
19. WHO expert comitee on plague: third report Geneva, Switzerland World Health Organization, 1970,1 -25 Technical Report Series, 447.
20. American Public Health Association Plague. In: Beneson AS (ed): Control of Communicable Diseases Manual Washington DC, American Public Health Association 1995,353-358.

Variola (Variola major)

Delimitarea noțiunii

Variola boală infecțioasă transmisibilă pe cale respiratorie, produsă de un virus ADN care face parte din familia virusurilor pox, se manifestă clinic în două variante:

1. variola major cunoscută sub numele de variolă, în care mortalitatea este de 30-40% în epidemii;
2. variola minor care evoluează cu manifestări clinice mai puțin severe și mortalitate în epidemii de numai 1%.

Variola este o boală proprie omului (2), diagnosticul clinic se bazează pe caracterele erupției (1). In anul 1977, în urma unei campanii bine susținute de organizația Mondială a Sănătății (OMS), a fost depistat ultimul caz de variolă clinică, în Somalia. In anul 1980, OMS a confirmat „Eradicarea variolei în lume" și a recomandat întreruperea programelor de vaccinare atât pentru populație cât și pentru forțele armate (3), propunere care a fost acceptată de către toate guvernele lumii.

In prezent, datorită temerii (justificate!) privind recurgerea la virusul variolic ca „armă biologică", unele țări reflectează la eventualitatea revizuirii acestei decizii. Mass-media internațională a informat (decembrie 2002) comunitatea mondială cu privire la reluarea selectivă a programului de vaccinare antivariolică de către Statele Unite ale Americii pentru o parte dintre militarii expuși la risc și pompieri; populația se vaccinează doar la solicitare individuală.

Etiologia

Virusul variolic, virus DNA, face parte din genul Ortopoxvirusuri și se caracterizează prin dimensiuni mari (200 nm diametru) și mare complexitate structurală. Alte trei virusuri, care fac parte din acest gen, pot infecta omul (monkey pox, vaccinia și cowpox), pot produce leziuni cutanate, dar numai smallpox este transmis ușor interuman (1).

Monkey pox este o zoonoză strictă a zonelor ploioase din pădurile tropicale (5), vaccinia și cowpox se transmit rar interuman (1).

In epidemii se întâlnesc două forme clinice principale de boală: variola major și variola minor (alastrim); diferențierea se face pe baza particularităților simptomatologiei (benignă în alastrim), erupției, mortalității sub 1% în alastrim (3) și prin caracteristicile virusului (8); variola minor (alastrimul) a fost descris la început în Africa de Sud, apoi în America și Europa.

Istoricul și potențialul ca armă biologică

Variola a fost utilizată ca armă biologică în războiul franco- indian, în America de Nord 1754-1796 (10); au murit mai mult de 50% din populația din triburile afectate. In anul 1796 Jenner demonstrează capacitatea de a oferi imunitate încrucișată cu variola prin infectarea cu cowpox (vaccinarea) și respectiv reducerea amenințării cu variola ca armă biologică (1).

După atestarea de către OMS a eradicării variolei (1977) și renunțarea la vaccinarea antivariolică (1980), au fost distruse stocurile de virus variolic cu excepția a două laboratoare de cercetare: Institute of virus. Preparations Moskow Rusia și Center for Disease Control and Prevention (C.D.C.) în AtlantaSUA Ulterior (1999), OMS a extins recomandarea de a se distruge toate stocurile.

Există informații și temeri că virusul variolic ar putea fi, în continuare, utilizat pentru preparare ca armă biologică (11,12).

Patogenia

Virusul pătrunde în organism prin orofaringe sau

mucoasa respiratorie (1, 2, 7), doza infectantă fiind de numai câțiva vinoni (1,11). In ziua a treia sau a patra se dezvoltă viremia asimptomatică după care virusul migrează din faringe în ganglionii limfatici, urmată de multiplicare în splină, măduva osoasă și în continuare în ganglionii limfatici (1). In a opta zi apare viremia secundară urmată de febră și toxemie (1). Virusul din leucocite se localizează în vasele mici ale dermului și în submucoasa din orofaringe, iar apoi infectează celulele învecinate (1).

Manifestări clinice

La sfârșitul perioadei de incubație, în medie 12-14 zile (între 7 și 14 zile), boala debutează cu: febră, adinamie, prostrație, cefalee și dureri dorsale (1), uneori dureri abdominale și delir. Mucoasa cavității bucale și faringiene este hipermică: pe piele apare rashul maculopapular care se extinde pe antebrațe, trunchi și pe gambe. In următoarele două zile rashul devine vezicular și apoi pustular. Pustulele sunt: rotunde, în tensiune și încastrate adânc în derm; crustele se formează în a opta sau a noua zi de evoluție a rashului (1). Dacă bolnavul evoluează spre vindecare, crustele se usucă, se desprind și cad și lasă cicatrice definitive (7).

Mucoasa cavității bucale și faringiană se ulcerează din cauza absenței stratului comos, eliberând cantități mari de virus în salivă (1). Titrul virusului în salivă este foarte mare în prima săptămână de boală când și infecțiozitatea este cea mai mare (1). Infecțiile secundare apar rar iar decesul care se produce de obicei în a doua săptămână de boală și se datorează toxemiei, complexelor imunocirculante și antigenelor variolice (3). Anticorpii neutralizanți, detectabili din a șasea zi a erupției rămân la titruri înalte pentru mulți ani (1).

Variola nu pune, în general, probleme de diagnostic clinic, dar în două dintre formele clinice, hemoragică și malignă, diagnosticul întâmpină dificultăți și evoluția este de obicei fatală.

Forma hemoragică apare predominant la femeile gravide; evoluția este dominată de semne generale de severitate, prostrație, febră înaltă, dureri abdominale, cefalee, apariția unui eritem și a hemoragiilor cutanate și pe mucoase; decesul se produce în a șasea zi. Simptomatologia generală în formele clinice maligne, fatale, este similară; leziunile cutanate sunt confluente, evoluează încet, nu apare stadiul de pustule, rămân moi, turtite, catifelate. Dacă bolnavul evoluează favorabil, leziunile dispar încet fără să producă cruste; dacă evoluția este severă, epidermul este eliminat.

Formele clinice determinate de variola minor evoluează mai puțin sever, cu semne generale mai blânde, și cu rash mai puțin caracteristic.

Formele clinice medii se dezvoltă la persoane care mai dețin imunitate reziduală de la vaccinările anterioare.Formele severe de boală sunt probabil asociate unor deficiențe imunitare (1). Vaccinarea persoanelor cu imunodeficiențe evoluează cu răspândirea leziunii inițiale dată de vaccin, viremie persistentă și infectarea secundară a mai multor organe (1). Aceeași evoluție postvaccinală se dezvoltă la persoanele infectate HIV (13).

Diagnosticul

Descoperirea unui singur caz de variolă reprezintă o urgență și trebuie atenționate atât autoritățile naționale, cât și cele internaționale.

Majoritatea cazurilor de variolă prezintă rash caracteristic care este distribuit centrifug, cu elemente mult mai dense pe față și pe extremități (1). Leziunile care apar în 1-2 zile și evoluează unitar, pe porțiuni limitate de piele, sunt în același stadiu (1,7).

In varicelă, cu care este cel mai frecvent confundată variola, erupția apare în valuri, la 2-3 zile, iar leziunile sunt în stadii diferite de evoluție. Elementele eruptive în varicelă sunt mult mai superficiale și nu apar pe palme și piele (1, 7). Distribuția elementelor eruptive este centripetă, cu cele mai multe elemente pe trunchi (1,7).

Tabloul clinic în formele de variolă hemoragică și malignă este necaracteristic pentru clinica variolei; diagnosticul acestor forme clinice este stabilit doar în cursul epidemiei de variolă în care apar formele clinice tipice (1). Formele clinice hemoragice se confundă cu meningococemia, leucemia acută, varicela hemoragică și abdomenul acut (1).

Confirmarea cazurilor clinice se face prin teste de laborator; materialul necesar a fi examinat trebuie să se obțină cu respectarea normelor de recoltare, conservare și transport, stabilite de laborator.

Testele rapide de diagnostic de laborator în variolă sunt efectuate în microscopia electronică asupra conținutului lichid al veziculelor, pustulelor și crustelor (1). Datorită

faptului că ortopox virusurile au aceeași aparență în microscopia electronică, diferența între variolă, variola vacilor și vaccin se face pe elemente de epidemiologie și clinică (1). Diagnosticul definitiv se realizează prin cultivarea virusului pe culturi de celule sau membrana corioalantoidă a oului de găină urmate de tehnica PCR (1).

Vaccinarea preventivă

Datorită întreruperii vaccinării antivariolice în anul 1980, populația în întregul său nu este protejată. In aceste condiții, autoritățile naționale trebuie să decidă asupra reluării sau nu a vaccinării antivariolice în contextul epidemiologie actual și amenințării cu războiul biologic. în cazul în care se decide reluarea vaccinării antivariolice trebuie soluționate următoarele probleme:

- Reluarea vaccinării se aplică întregii populații sau numai unor grupe la risc; selectarea celor care se vaccinează.
- Asigurarea materială și tehnică pentru reluarea vaccinării (la dimensiunile stabilite).
- O lungă campanie mediatică pentru informarea populației.
- Organizarea supravegherii evoluției postvaccinare a celor vaccinați.

Terapia după expunere

Terapia antivirală nu dispune în prezent de medicație eficientă; terapia cu tiosemicarbazomă, adeninarabinoză recomandată în unele studii (în anul 1960) nu a fost confirmată ulterior (1). Au fost totuși comunicate (anul 1998) rezultate, pe culturi de țesuturi, șoareci și marmote de către John Huggins, care susținеau eficiența preventivă a cidofovirului administrat în primele 1-2 zile după expunere. Nu există probe care să ateste superioritatea acestui medicament față de aplicarea vaccinării șinici să compenseze necesitatea administrării i.v. a cidofovirului și a toxicității renale pe care o induce (1).

Controlul infecției după expunere

Epidemia de variolă pune probleme dificile de

combatere datorită abilității virusului de a se răspândi în populație înainte de a se instala protecția oferită prin vaccinare, sau se realizează izolarea bolnavilor și a contacților (1).

O diseminare a virusului variolic prin aerosoli chiar dacă nu reușește decât îmbolnăvirea a 50-100 persoane în prima generație de cazuri, se extinde în populație cu un factor de 10 sau 20 ori chiar mai mare, cu fiecare generație de cazuri (3,10). In aprecierea dinamicii epidemiei prin aerosoli trebuie să se țină seama și de faptul că virusul diseminat este total inactivat în două zile (1).Bolnavii de variolă și contacții trebuie izolați; această măsură trebuie aplicată și în spitale.

întrucât contacții nu transmit infecția decât după un interval de patru zile de la apariția febrei și rashului, termometrizarea zilnică (seara) reprezintă o metodă eficientă de supraveghere.

Obiectivul izolării bolnavilor și contacților în spital este greu de obținut, iar standardele actuale pentru infecții severe cu cale de transmitere respiratorie sunt practic irealizabile. Cu toate dificultățile, în anumite limite, izolarea bolnavilor și contacților trebuie realizate (1, 7). In aceste situații, condițiile arhitectonice și tehnice trebuie să asigure protecția altor bolnavi și a personalului. De obicei, se recurge la pavilioane și spitale bine izolate și la protecția personalului cu uniforme adecvate, măști, ochelari și mănuși. Măsuri de protecție trebuie instituite și pentru personalul din spălătorie și laboratoare.

întrucât în cazul unor epidemii extinse poate fi depășită capacitatea de izolare a unităților sanitare se poate recurge, in extremis, la izolarea în familie, supravegherea contacților și aplicarea terapiei la domiciliu, este o măsură mai ales de natură antiepidemică, nu și curativă (1).

Vaccinarea antivariolică

Vaccinarea antivariolică a fost întreruptă în România la recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în anul 1988; în România nu există persoane expuse la risc (personal de cercetare în domeniul virusologiei cu ortopoxvirusuri). în condițiile apariției riscului de dezvoltare a unor epidemii de variolă (utilizarea virusului variolic pentru a fi transformat în armă biologică de către alte state sau organizații teroriste), forurile sanitare

(științifice și organizatorice) au responsabilitatea să analizeze oportunitatea reintroducerii vaccinării antivariolice atât pentru militari cât și pentru populația civilă.

Vaccinarea antivariolică a fost practicată cu succes de toate țările care și-au organizat programe de vaccinare, inclusiv în campania de eradicare a variolei. Există însă situații în care, datorită riscului de a se produce reacții adverse, complicații după vaccinare, oportunitatea vaccinării să fie apreciată din punct de vedere al raportului risc/beneficiu. Administrarea vaccinului, concomitentcu imunoglobulinele specifice vaccinale, poate reduce riscul până la acceptarea vaccinării, îndeosebi în epidemii (1).

Tehnica vaccinării: pe fața externă a brațului stâng, regiunea deltoidiană; nu recomandăm administrarea pe fața externă a coapsei, îndeosebi la fetițe „din motive estetice - cicatricea postvaccina*lă",* întrucât există riscul suprainf ectării și diseminării virusului vaccinai. Se dezinfectează zona cu tampon de vată cu alcool și se așteaptă să dispară urmele de alcool prin evaporare, în fiola de vaccin pregătit pentru vaccinare (conform instrucțiunilor fabricantului) se introduce un ac de seringă și prin capila- ritate se extrage o picătură, care e depusă pe pielea regiunii deltoidiene unde se dorește să se facă vaccinarea.

Sprijinim brațul celui pe care îl vaccinăm, executăm rapid cu acul 15 înțepături prin picătura de vaccin pe o arie de 5 mm în diametru, destul de viguroase încât să apară urme de sânge în picătură după 15-30 secunde (1).

După vaccinare, excesul de vaccin este șters de pe braț și apoi toate ustensilele care au venit în contact cu vaccinul sunt colectate într-o pungă de plastic pentru a fi sterilizate (1).

După trei zile la locul în care s-a efectuat vaccinarea apare o papulă roșie care se transformă în veziculă în ziua a cincea; în a șaptea zi devine pustulă vaccinală ombilicată, compartimentată, cu conținut tulbure (limfă), înconjurată de o areolă eritematoasă care continuă să se extindă în următoarele trei zile (1). Se adaugă limfadenopatia regională și febra, mulți copii (70%) au

febră mai mare de 39° cu durată de 1-3 zile, între ziua 4 și 14 de la vaccinare. Pustula se usucă treptat, devine neagră și cade după trei săptămâni (1).

Reacțiile rapide în 48 de ore pot reprezenta reacții de hiper- sensibilizare și vaccinarea trebuie repetată (1).

Vaccinarea devine eficientă dacă a fost efectuată înainte de a patra zi după contact, dar se poate ca variola să evolueze mai puțin sever dacă este efectuată vaccinarea după încă două zile de la contact. Vaccinarea trebuie să includă personalul sanitar, poliția, pompierii, personalul de la pompele funebre.

Complicațiile vaccinării antivariolice, unitare ca manifestări clinice, diferă ca frecvență (1,14). în tabelul 1 sunt prezentate datele înregistrate în Statele Unite (14).**Tabelul 1**

Complicațiile vaccinării antivariolice în Statele Unite pentru anul 1968. Centers for Disease Control and Prevention National Survey (14).

Vaccinare vârsta ani	**Numărul estimat de vaccinări**	**Număr de cazuri**						
		Encefalită postvaccinală[x)]	**Vaccina extinsă (progresivă)[x)]**	**Eczema vaccinatum[x)]**	**Vaccină generalizată**	**Infecții accidentale**	**Alte**	**Total**
Vaccinare primară[4]	**5.594.000**	**16 (4)**	**5 (2)**	**58**	**131**	**14**	**66**	**418**
Revaccinare	**8.574.000**	**0**	**6 (2)**	**8**	**10**	**7**	**9**	**40**
Contacți	**... + +**	**0**	**0**	**60 (1)**	**2**	**44**	**8**	**116**
Total	**14.168.000**	**16 (4)**	**11 (4)**	**126 (1)**	**143**	**193**	**83**	**574**

[x)] Datele în paranteză indica numărul deceselor atribuite vaccinării

[+] Datele includ și pacient al căror status vaccinai (anterior) nu a fost cunoscut Elipsa indică faptul că contacții nu au fost vaccinați

a. *Encefalita postvaccinală* apare cu frecvența del/300.000vaccinări și numai la prima vaccinare; 25% din cazuri au decedat și mulți au rămas cu tulburări neurologice permanente (1). Primele semne au apărut între a 8-a și a 15-a zi de la vaccinare cu următoarele manifestări clinice: febră, cefalee, vomă, somnolență și uneori paralizii spastice, semne meningeene, comă și convulsii. Lichidul cefalo-rahidian arată pleiocitoză. Recuperarea poate fi totală, cu paralizii reziduale sau alte semne ale SNC, uneori deces. Nu există tratament (1).
b. *Vaccina progresivă* (vaccinia gangrenosa) apare deopotrivă după prima vaccinare sau după revaccinare (1); este o complicație frecvent fatală printre cei care au depresiune imună. Leziunea produsă prin vaccinare nu se vindecă ci din contră progresează cuprinzând

pielea din vecinătate, produce necroza țesuturilor și se răspândește în alte părți ale pielii, oaselor și viscerelor. Pentru terapie se recurge la imunoglobuline specifice antivaccinale; în ultima vreme s-a încercat asocierea acestora cu ribavirină (13).

Eczema vaccinatum evoluează uneori sever și apare la persoane care prezintă concomitent sau au prezentat anterior eczemă. Leziunile vaccinale ale pielii se extind asupra zonelor cutanate afectate de eczemă în totalitate sau în mare parte. Terapia se efectuează cu imunoglobuline specifice antivaccinale. (15).

c. *Vaccina generalizată* este, din punct de vedere clinic, o erupție secundară, aproape întotdeauna consecutivă vaccinării primare, rezultată din diseminarea sanguină a virusului. Leziunile apar între a 6-a și a 9-a zi după vaccinare și sunt fie în număr mic, fie generalizate (13). în unele cazuri este necesară terapia cu imunoglobuline, specifice antivaccinale (15).
d. *Inocularea neglijentă a vaccinului.* Uneori apar transmiteri ale infecției la contacții foarte apropiați sau autoinoculării pe față, pleoape, gură, regiunea genitală. In multe cazuri vindecarea apare spontan, dar în implantarea virusului periocular este necesară terapia cu imunoglobuline imune specifice antivaccinale (15).
e. *Alte complicații.* Diferite tipuri de erupții au fost asociate cu vaccinarea; mai frecvent apare eritemul multiform de tip urticarian, maculopapular, eritematos, care dispare fără terapie (15).

Persoane expuse la risc special de a dezvolta complicații (1)

- Persoane care suferă de eczemă sau alte leziuni exfoliative ale pielii.
- Persoane care suferă de leucemie, limfoame sau neoplazii maligne generalizate, care au primit terapie cu agenți alkylanți, antimetaboliți radiație sau doze mari de corti- costeroizi.
    - Persoane infectate HIV.
    - Persoane cu imunodeficiențe ereditare.
    - Gravidele.

Persoanelor cu contraindicații la vaccinarea antivariolică, care au fost în contact cu un bolnav de variolă sau cu o persoană care este la risc profesional, li se recomandă administrarea preventivă a imunoglobulinelor

specifice antivaccinale concomitent cu vaccinul, în doză de 0,3 ml/kg. corp (1). Dacă nu dispunem de imunoglobuline specifice antivaccinale se apreciază raportul risc/beneficiu prin vaccinare.

Terapia complicațiilor vaccinării antivariolice, cu imunoglobuline specifice antivaccinale (1)

Terapia cu imunoglobuline specifice antivaccinale se aplică în: vaccina progresivă (gangrenoasă), eczema vaccinatum, vaccina generalizată severă, infecții perioculare în doze de 0,6 ml/kg.corp. Datorită faptului că doza totală rezultată poate fi destul de mare (42 ml pentru o persoană cu 70 kg), aceasta se divide în cantități mici pentru a fi administrată la 24-36 de ore. Administrarea poate fi întreruptă dacă apar ameliorări clinice (1). Din cauză că produsul este disponibil în cantități limitate, indicațiile de terapie trebuie limitate la cazurile foarte severe (1).

Decontaminarea

Virusul vaccinai răspândit prin aerosoli și nesupus acțiunii razelor ultraviolete poate persista 24 ore sau chiar mai mult (1,16). Se apreciază că virusul variolic are același comportament în condiții similare (1,16).

Virusul vaccinei este complet distrus în 6 ore la temperaturi înalte (31-33°C) și umiditate crescută (80%), la temperaturi scăzute (10-11°C) și umiditate de 20%, 2/3 din aerosolii de vaccină nu supraviețuiesc peste 24 ore (16).

Transmiterea variolei la persoanele care lucrează în spălătoriile spitalelor, care îngrijesc bolnavii de variolă, este bine documentată (1,17) și se apreciază că virusul rămâne viabil în materialele aduse la spălătorie pentru o perioadă lungă de timp (1,17). Recomandarea este ca lenjeria de pat, de corp, hainele să fie autoclavate sau spălate în apă fierbinte la care se adaugă substanțe folosite la decolorare (cu conținut în clor); pentru suprafețele considerate contaminate cu virus se recurge la spălare cu dezinfectanții standard utilizați în spitale:

hipercloriți, amonii quaternari (1).

In cruste, la umiditate relativă de 65% și temperaturi de 35°C, virusul rezistă trei săptămâni (18); la temperatură de 26°C și umiditate relativă (65%), 8 săptămâni, iar la umiditate scăzută sub 10%, 12 săptămâni (18).

Unele cercetări (19) susțin că au izolat virusul variolic din cruste care au fost păstrate într-un seif timp de 13 ani.

Nu este dovedit că acest virus legat în matricea de fibrină a crustelor ar fi inf ecțios (1). în plus, eradicarea variolei nu confirmă persistența, viabilitatea, infecțiozitatea virusului în cruste (3). Dacă virusul ar persista în natură, ar trebui să apară cazuri a căror sursă de infecție ar rămâne nedescoperită (1).

Recomandări

1. Specialiștii în domeniu din Statele Unite ale Americii recomandă pentru SUA stocarea a cel puțin 40 miliarde de doze de vaccin antivario lie (1). Proporțional cu populația, România ar trebui să stocheze 4 miliarde de doze și o unitate de producție în așteptare.
2. *Testarea potenței vaccinului.* Unul dintre agenții bioteroriști cei mai periculoși este virusul variolei mai ales după întreruperea vaccinării în condițiile confirmării OMS de eradicare a bolii (1980). în aceste condiții obținerea vaccinului în cantitățile necesare întârzie reluarea vaccinării. Propunerea diluării vaccinului cu păstrarea potenței epidemiologice (eficiență de cel puțin 70% - „formarea veziculei de vaccină" și revaccinarea celor ce nu au format vezicula de vaccină - ar duce la eficiența vaccinării la 90%, similară celei obținute cu vaccinul nediluat (22).

BIBLIOGRAFIE

1. **Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett Gl et al -** Smallpox as a Biological Weapon. JAMA, 1**999,** 281,2127-2137.
2.Harrison’s principles in Internal Medicine. Fourteenth! Edition McGraw Hill, 1998,p. 1095.
3. **Fenner F, Henderson DA, Arda I, Sazek L et al -** Smallpox and its Eradication. Geneva, Switzerland World Organization, 1988,1460.
4. **Fenner F, Witte KR, Dumbelk E -** The Ortopoxviruses. San Diego, California, Acornic Press, 1988, 432.
5.**JezeckZ, Fenner F**-Human monkeypox. Basel, Switzerland, S Karger, 1988.
6. **Beaglehale R, Bruta R, KIJ Ellatronu T -** Basic Epidemiology World Health Organization,

Geneva, 1993.
7. **Păun L -** Variola. în: Boli infecțioase și tropicale. Editura Medicală, București, 1979, pag. 52.
8. **Exposito J J, Knlght JC -** Ortopox ADN a comparison of restriction profiles and mups virology. 1985,143,230-251.
9. **Chapin CV -** Variation in the type of infections diseases as shown by the hystory of smallpax in the United States 1895-1912. J Infect Dis, 1913,13,175-196.

10. **Steam EW, Steam AE** -The Effect of Smallpox on the Destiny on the Amerindian. Boston Mass Bruce Humphires, 1945.**Wehle PF, Posch J, Richter KH, Henderson DA -** An airborne outbreak of Smallpox in German Hospital and its signifiance with respect to other recent outbreaks in Europe Bull World Health Organization, 1970,43,669-679.
11. **Allbuck Biohazard -** New York, NY Ramdom House Inc, **1999.**
12. **Redfield RR, Wright CD, James VP, lones ST, Brown C, Burke D -** Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (IV). New Engl J Med, 1987,316,673-676.
13. **Lane JM, Ruben Fl, Neff JM, Millar JD** -Complications of smallpox vaccination 1968 national surveillance in the United States. New Engl J Med, 1969,281,1201 -1208.
14. **Goldstein VA, Neff JM, Lande JM, Koplan I -** Smallpox vaccination reactions, prophylaxis and therapy of complications. Pediatrix, 1975,55,342-347.
15. **Harper Gl -** Airborne microorganisms survival test with four viruses. **J** Hyg, 1**961,59,479-486.**
16. **Dixon CW-**Smallpox. London, England, J & A Churchill Ltd, 1962,1460.
17. **Huq F -** Effect of temperature and relative humidity on variola virus in crusts. Bull World Health Organization, 1976,54,710-712.
18. **Walff HL, Croon J J** -The survival of smallpox virus (variola minor) in natural circumstances. Bull World Health Organization, 1968,38,492^93.
19. **Hoshlzume S, Yoshizawa H, Morita N, Suzuki K -** Proprities of attenuated mutant of vaccinia virus LC 16m8 derived from Lister strein in Quinom GV, and vaccinia virus as factor for vaccine antigen. Amsterdam, Netherlands, Elsevier Science Publishing, 1985,**87-99.**
20. **Hlralama M-**Smallpox vaccination in Japan. In: Fukimy H ed. The vaccination. Theory and Practice International Medical Fundation of Japan, 1975,113-124.

Stephenson Ioan - Smallpox vaccine Patency Tested. Am J Med Association, February 6,2002, vol. 2,87, no. 3, pag.575. ***Tularemia (Frandsella tularensis)***

Delimitarea noțiunii

Tularemia este o zoonoză produsă de Francisella tularensis; oamenii de orice vârstă, sex sau rasă sunt susceptibili la această infecție sistemică. Tularemia este în primul rând o boală a animalelor sălbatice, persistentă în mediul înconjurător la ectoparaziți și animale purtătoare (1). Infecția umană este incidentală și este transmisă de insecte prin înțepături; nu se transmite interuman (1). Au fost descrise epidemii în Europa de Est, Siberia, Scandinavia și America de Nord (1).

Boala este caracterizată prin manifestări clinice variate: cel mai frecvent prin ulcerație la locul de inoculare, cu limfadenopatii și limfangită. Manifestările sistemice, inclusiv pneumonia și forma tifoidică pun probleme dificile de diagnostic. Tularemia, ca boală, atât în regnul animal cât și la om are o foarte mare potențialitate de evoluție (2).

Potențialul tularemiei ca armă biologică este susținut de existența particularităților biologice ale agentului etiologic Francisella tularensis.

- Rezervor natural extins.
- Căi numeroase de transmitere a infecției.
- Doză minimă infectantă foarte mică: mai puțin de 10 microorganisme pentru a produce infecție și boală (1).
- Evoluție severă la om, chiar fatală (3).
- Vaccinare cu rezultate modeste în cazul răspândirii tularemiei prin aerosoli (10).

In anul 1969, Comitetul de experți OMS estima că răspândirea prin aerosolizare a 50 Kg de cultură de Francisella tularensis virulent (tipul A) deasupra unui oraș de 5 milioane de locuitori ar produce 250.000 de cazuri de incapacitate (infecții și îmbolnăviri) și 19.000 de decese (10); boala ar persista mai multe săptămâni (1).

Utilizând acest model ca bază de calcul, Centrul de Control Prevenție al Bolilor Atlanta, Georgia SUA (CDC) a estimat impactul economic la 5,4 miliarde de dolari SUA

pentru fiecare 100.000 persoane expuse (11).

Francisella tularensis a fost considerată și studiată ca un agent biologic cu potențial important de a fi utilizat ca armă biologică și chiar utilizată, ca atare, în cursul celui de-al doilea război mondial pe frontul sovieto-german (7).

Istoric

Tularemia a fost semnalată, ca infecție asemănătoare pestei la rozătoare, în anul 1911 (1); în scurt timp a fost descrisă ca boală umană (1), iar între anii 1930 și 1940 au fost descrise epidemii hidrice în Europa și U.R.S.S. (4) și în Statele Unite (5).

Preocupările privind infecția cu *Francisella tularensis* au continuat concentrându-se asupra patogeniei, preparării de vaccin (cu rezultate îndoielnice), sensibilității la antibiotice (1), dar și a transmisibilității pe cale respiratorie (1). Simt citate studii de inginerie genetică pentru realizarea unor sușe rezistente la antibiotice (7).

Etiologia

Francisella tularensis este un cocobacil, mic, imobil, aerobic, gram-negativ (1). Are o anvelopă subțire, formată din lipopolizahariде, nu produce spori, supraviețuiește săptămâni la temperaturi scăzute în apă, sol umed, fân, paie și în carcasele de animale în descompunere (14).

Există două subspecii de Francisella tularensis: tipul A (Biovar tularensis) izolat mai frecvent în America de Nord, are virulență înaltă pentru om și animale, produce acid din glicerol, are activitate de citrulinureidază; tipul B, relativ avirulent, nu produce acid din glicerol și nu are activitate de citrulinureidoză (1). In Europa și Asia predomină tipul B cu toate că în ultimii ani a fost izolat și tipul A (biovar tularensis) (1,19).

Au fost obținute prin inginerie genetică sușe de Francisella tularensis rezistente la streptomicină, ceea ce permite concluzia că prin manipulare în laborator se poate amplifica virulența acestui germene (1,7).

Epidemiologie

Tularemia apare deopotrivă în America de Nord, Europa și Asia, evoluând endemic în toate zonele geografice inclusiv în Peninsula Scandinavă (1).

Tularemia este în principal o infecție care se dezvoltă în mediul rural, dar în mod excepțional poate apărea și în mediul urban (12,13).

Francisella tularensis este întâlnită la multe animale, în multe habitaturi și poate fi recuperată din apă, sol și vegetale (14). Rezervorul natural al infecției este reprezentat de o mare varietate de mamifere mici: șoareci, șobolani de apă, veverițe, iepuri. Aceste mamifere mici sunt infectate prin înțepături de către căpușe, purici și țânțari și prin contact cu mediul înconjurător contaminat. Ciclurile enzootice nu sunt anunțate prin nici un eveniment, dar mortalitatea printre animale poate prevesti apariția epidemiilor umane (1).

Infectarea omului se produce în moduri variate: prin înțepături de artropode, contactul cu țesutul și lichidele animalelor infectate, contactul direct cu apa sau consumul de apă contaminată, hrană, ori inhalarea aerosolilor infectați (1).

Susceptibilitatea este generală, indiferent de vârstă și sex. Bărbații adulți, vânători, măcelari, agricultori, vânătorii de animale cu blană sunt mai expuși (1).

Personalul de laborator este expus infectării în cursul manipulării materialelor infectate sau prin inhalarea aerosolilor (1).

Transmiterea interumană nu a fost documentată.

Transmiterea naturală a tularemiei pe cale respiratorie a fost documentată prin studiul unei epidemii de tularemie la o fermă cu activitate extensivă în Suedia (15,16), cauzată de Francisella tularensis tip B, transmisă prin inhalația Francisella tularensis în cursul muncii la fermă

(1). Simptomatologia a fost dominată de: febră, oboseală, frisoane, cefalee și astenie; numai 10% dintre bolnavi au prezentat simptome de pneumonie (dispnee și dureri toracice). Terapia etiologică a fost efectuată cu tetraciclină șinu au fost înregistrate decese (1). Cazurile severe de tularemie prin inhalație se datorează tipului A și se manifestă prin semne radiologice de pneumonie, dar cu manifestări clinice puține. Francisella tularensis poate infecta ochii - tularemie oculară (26%), poate penetra pielea lezată - tularemie ukeroglandulară (12%) sau numai glandulară (ganglion limfatic implicat); tularemie orofaringiană cu hipertrofia ganglionilor cervicali (1).

Tularemia consecutivă utilizării Francisella tularensis ca armă biologică

Deși tularemia poate fi transmisă ca armă biologică pe mai multe căi, cea care are cel mai mare impact asupra populației civile și sănătății publice este cea aeriană (prin aerosoli) (1). Diseminarea prin aerosoli a Francisella tularensis poate fi urmată de apariția unui număr mare de cazuri după un interval de 3-5 zile (limitele incubației 1-14, zile) cu dezvoltarea pleuropneumoniei în zilele și săptămânile care urmează (1). In acest stadiu este greu de discriminat între un atac cu arme biologice - Francisella tularensis - și un alt tip de epidemie dezvoltată natural ca gripa sau pneumoniile atipice (1).

Debutul brusc, cu un mare număr de cazuri acute care progresează rapid de la afecțiuni acute ale tractului respirator superior și bronșită la pleuropneumonie severă și infecții sistemice, afectând printre alții persoane tinere, adulte și copii poate sugera existența unui atac cu arme biologice (tabelul 1).

în această etapă este necesar să se obțină probe epidemiologice, clinice, microbiologice, pe baza cărora să se realizeze diagnosticul diferențial între tularemie și pestă, antrax pulmonar și febra Q. Se suspectează tularemia atunci când progresia epidemiei este înceată și nu se înregistrează o mortalitate înaltă spre deosebire de

pestă și antraxul pulmonar transmis pe cale respiratorie după aerosolizare. Pesta progresează foarte rapid către pneumonie severă însoțită de hemoptizie, insuficiență respiratorie sepsis și șoc (17).

Antraxul transmis prin inhalația sporilor sub formă de aerosoli prezintă semne radiologice diferențiatorii: afectarea semnificativă simetrică a mediastinului și absența bronhopneumoniei (18). In același timp bolnavii de antrax pot evolua cu manifestări toxice fulminante fatale în ciuda terapiei cu antibiotice (10).

Diagnosticul de laborator în pestă și antrax se poate stabili într-un interval de timp scurt, în timp ce izolarea și identificarea
F. tularensis necesită mai multe săptămâni (1).

De îndată ce cazurile de tularemie transmisă pe cale respiratorie au fost confirmate, semnele epidemiologice susțin un atac bioterorist (1).

Debutul brusc cu un singur vârf epidemic sugerează o singură expunere la agentul etiologic fără cazuri secundare. Numărul de

Tabelul 1

Diagnosticul_Tularemiei_inhalaționale_după_utilizarea_acesteia_ca_armă biologică_(1_) **Semne clinice**

Debut brusc al unei boli acute febrile, apărută concomitent la mai mulți pacienți, manifestată prin: faringită, bronșiolrtă, pneumonie, pleurită, adenopatie hilară; lipsa tratamentului poate favoriza apariția septicemiei și a sindromului de răspuns inflamator.

Epidemiologie

Izvorul epidemiei poate fi urban, fără legătură cu agricultura Evoluează ca o boală respiratorie severă, neașteptată, apărută la persoane altminteri sănătoase. Riscul de îmbolnăvire este direct proporțional cu gradul de expunere, fără legătură cu vârsta sau sexul.

Microbiologie

Depistarea (direct) în secrețiile respiratorii a unui cocobacil mic gram negativ; se pot face, de asemenea, culturi din spută, secrețiile traheobronșice și sânge, pe medii îmbogățite cu cysteină; poate fi testată sensibilitatea izolatelor. în laboratoarele de referință se recurge, pentru identificarea izolatelor, în primul rând la tehnica directă cu anticorpi fluorescenți. Alte tehnici rapide: PCR și detecția antigenului. Prin metoda microaglutinării se pot detecta anticorpii începând cu a zecea zi după debutul bolii. Testele de virulență și caracterizare genetică moleculară se practică numai în laboratoare

specializate.

Anatomie patologică

Semnele histologice ale necrozei supurative acute sunt urmate de reacții granulomatoase. Organele țintă: plămânii, ganglionii limfatici, splina, ficatul și rinichii.

Radiologia

Infiltratele peribronhiale dau naștere la bronhopneumonie în 1 sau mai mulți lobi însoțită adesea de revărsate pleurale și hipertrofia ganglionilor hilari. Simptomatologia poate fi minimă sau absentă cu unul sau mai multe infiltrate mici, discrete, pulmonare sau leziuni granulomatoase ale parenchimului pulmonar sau ale pleurelor.

cazuri depinde de intensitatea și durata contactului cu sursa și este nediferențiat pe sexe și vârste (tabelul 1).

întrucât tularemia evoluează mai ales în mediul rural, apariția unui „număr mare de cazuri" în mediul rural sugerează un eveniment intenționat (1).

Patogenia

Francisella tularensis poate infecta omul prin piele, mucoase, tractusul gastro-intestinal și plămân; este un germene facultativ intracelular care se multiplică în macrofage (1,20). Organele țintă sunt reprezentate de ganglionii limfatici, plămânii și pleură, splina, ficatul și rinichiul (21).Bacilii inoculați în piele sau mucoase se multiplică și se răspândesc în ganglionii limfatici, unde se multiplică în continuare și pot fi diseminați în organe (21).

In stadiul precoce al bolii bacteriemia este frecventă.

Reacția tisulară inițială este focală, intens supurativă, necro- zantă, constând în acumulare mare de leucocite polimorfo- nucleare, urmată de invazia macrofagelor, celulelor epiteloide și limfocite. Leziunile supurative devin granulomatoase iar examenul histopatologic al granulomului evidențiază: necroză centrală, uneori o zonă cazeificată, înconjurată de celule epiteloide, celule multinucleate gigante și fibroblaste aranjate radial, tipic pentru alte granuloame din tuberculoză și sarcoidoză (1, 21).

Persoanele care au suferit o expunere la F. tularensis prin inhalație dezvoltă o inflamație hemoragică a căilor aeriene superioare la debutul bolii care progresează la bronhopneumonie (22). Simfiza pleurală, revărsatul pleural, limfadenopatia hilară sunt semne radiologice frecvent întâlnite (1).

Manifestările clinice

In funcție de virulență, doza infectantă și poarta de intrare în organism formele clinice primare de tularemie sunt următoarele: ulceroganglionare, ganglionare, oculoganglionare, orofaringiane.

Debutul tularemiei este de obicei brusc cu febră (38-40°C), coriză și dureri faringiene; uneori se asociază frisoane, disocierea între puls și temperatură. Poate apărea tuse seacă slab productivă, dureri retrostemale însoțite sau nu de semne obiective de pneumonie, dispnee, tahipnee, spută purulentă, hemoptizie. Pot apărea semne digestive: greața, voma și diareea. Boala continuă cu febră și frisoane, oboseală, anorexie și pierderea în greutate.

Bolnavii rămân la pat chiar și după ce terapia cu antibiotice a început. Dacă nu se instituie terapia, adeseori simptomele persistă și după mai multe săptămâni, uneori luni, însoțite de debilitate progresivă. Oricare formă clinică primară de tularemie se poate complica prin diseminarea hematogenă și apariția secundară a pleuropneu- moniei, septicemiei și mai rar a meningitei (24). înainte de apariția antibioticelor, mortalitatea generală în tularemia determinată de subtipul A (cu virulență crescută) determina decese între 5-15%, iar în formele severe (pneumonice și sistemice) între 30-60% (1). Infecția cu tipul B (mai puțin virulent) evoluează rar fatal (1).

a. Tularemia ulceroganglionarăapareprinmanipulareacarcaselor infectate sau după înțepătura artropodelor; la locul înțepăturii apare o papulă care se însoțește curând de semne de generalizare, se pustulizează și se ulcerează în câteva zile de la apariție. Ulcerația este moale, nedureroasă și se poate acoperi cu o escară. In câteva zile de la apariția papulei se pot hipertrofia ganglionii regionali, pot deveni fhictuenți și se pot ulcera (1).
b. Tularemia oculoganglionară apare după contaminarea ochiului; ulcerația apare pe conjunctivă, este însoțită de che- mozis important, vasculită și limfadenopatie regională.
c. Tularemia ganglionară se manifestă clinic prin limfadenopatie fără ulcer.
d. Tularemia orofaringiană urmează după consumul de apă contaminată, consumul de hrană contaminată, uneori prin inhalarea picăturilor sau aerosolilor contaminați (5). Poate apărea stomatita, dar mai frecvent faringita și amigdalita, uneori ulcerația. Se pot adăuga limfadenită regională importantă și limfadenopatie retrofaringiană.
e. Forma pneumonică a tularemiei apare consecutiv inhalării aerosolilor contaminați sau prin diseminarea hematogenă. Se consideră că tularemia produsă prin răspândirea de aerosoli poate fi suspectată după

apariția unei boli acute, caracterizată prin mai multe simptome, dintre care următoarele: faringită, bronșiolită, pleuropneumonie, limfadenită hilară, însoțite de manifestări variate ale unei boli sistemice. Expunerea la infecție prin inii a laț ie produce inițial un tablou clinic de boală sistemică fără semne de boală respiratorie. Primele semne radiologice în cursul pneumoniei prin inhalare pot fi: infiltrate peribronșice, care afectează în evoluție unul sau maimulți lobi și adesea sunt însoțite de revărsate pleurale și limfadenopatii (1), uneori simptomatologia radiologică pulmonară este discretă.

f. Forma tifoidică se prezintă ca o infecție sistemică cu febră și alte semne constituționale, fără leziuni cutanate, mucoase fără limfangită regională; uneori semnele clinice sunt: dia- reea și durerile abdominale.
g. Tularemia septicemică este potențial severă și cu mortalitate mare (1). Ca și în tularemia tifoidică predomină semnele nespecifice: febră, dureri abdominale, diaree și vărsăturile pot fi frecvente la debut, bolnavul are aspectul unui intoxicat și evoluează cu confuzie și comă.

Dacă tratamentul nu intervine prompt, apare șocul septic și alte complicații inflamatorii, se pot dezvolta: coagulare diseminată intravasculară, sângerări, insuficiență respiratorie acută și insuficiență organică (25).

Diagnostic

Tularemia umană este diagnosticată foarte rar (1), întrucât diagnosticul de laborator nu este larg răspândit. Apariția unui număr mare de cazuri de pneumonie cu particularități epidemiologice ar trebui să genereze suspiciunea (tabelul 1). Clinicienii trebuie să intre în alertă la apariția unui număr mare de cazuri de pneumonie atipică, pleurită și adenopatie hilară (1).

Identificarea F. tularensis în laboratoarele de rutină poate fi omisă sau întârziată; este de competența clinicienilor și epidemiologilor să suspicioneze infecția cu F. tularensis și să solicite izolarea și identificarea în

eșantioanele transmise laboratorului, îndeosebi când suspiciunea clinică și epidemiologică sugerează un act de bioterorism.

Francisella tularensis poate fi identificată prin examinare directă a secrețiilor exudatelor, sau în materialul recoltat la biopsie, recurgându-se la tehnicile cu anticorpi fluorescenți și colorație imunohistochimică.

Dezvoltarea F. tularensis în culturi reprezintă modalitatea tehnică pentru un diagnostic definitiv; mediile speciale de cultură simt însămânțate cu: lichidul de spălătură faringiană, spută și chiar din aspiratul gastric în tularemia transmisă pe cale respiratorie. F. tularensis poate fi izolată în mod excepțional prin hemo- cultură pe medii speciale.

Serologia se poziționează tardiv, începând cu ziua a 10-a de evoluție, și poate fi utilizată în supravegherea epidemiologică.

Tratamentul

Tratamentul etiologic în unități de îngrijire a bolnavilor este recomandat în tabelul 2.

Streptomicina este medicamentul de elecție; Gentamicină care este prezentă curent în farmacii și poate fi administrată intravenos

Tabelul 2

Tratamentul bolnavilor cu diagnosticul de tularemie în unități de îngrijire a bolnavilor[x]) (1)

Adulți

Alegerea preferată:

Streptomicină 1 g i.m. de 2 ori pe zi

Gentamicină 5 mg/kg i.m. sau i.v. o dată pe zi +

Alternativă:

Doxaciclină, 100 mgr i.v. x 2 pe zi

Cloramfenicol 15 mg/kg i.v. x 4 ori/zi +

Ciprofloxacina 400 mgr i.v. x 2 ori/zi +$^{+}_{+}$

Copil

Alegerea preferată:

Streptomicină 15 mgr/kgr i.m. pe zi (nu se depășesc 2 gr/zi)

Gentamicină 2,5 mgr/kgr i.m. sau I.V. X 3/zi+

Altemativă:

Doxaciclină, dacă greutatea = 45 kg: 2,2 mg/kg i.v. de două otfzi

Cloramfenicol 15 mg/kg i.v. de 4 ori/zi + Ciprofloxacină 15 mg/kg i.v. de 2 ori/zi +$^{+}_{+}$

Gravide

Alegere preferată:

Gentamicină 5 mg/kg i.m. sau i.v. o dată pe zi +
Streptomicină 1 g i.m. de 2 ori pe zi

Alternativă:

Doxaciclină 100 mg i.v. de 2 ori pe zi Ciprofloxacină 400 mg i.v. de 2 ori/zi +

x) Tratamentul cu Streptomicină, Gentamicină și Ciprofloxacin se continuă pe durata a 10 zile; tratamentul cu doxaciclină sau cloramfenicol se continuă pe durata de 14 zile. Persoanele care au început tratamentul cu Doxaciclină, Cloramfenicol sau Ciprofloxacin i.m. sau i.v. pot să treacă la administrarea orală dacă evoluția clinică permite

\+ Nu este aprobată

Doza de Ciprofloxacin nu trebuie să depășească 1 g/zi la copii.

este o alternativă acceptabilă. Tratamentul cu aminoglicozide durează 10 zile. Tetraciclina și Cloramfenicolul (bacteriostatice) pot fi utilizate, dar performanțele sunt limitate: apar recăderi sau chiar ineficiență inițială. Ciprofloxacina este, de asemenea, activă pentru copii, cât și pentru adulți; durata tratamentului este de 10 zile.

Persoanele care au început tratamentul parenteral cu doxaciclină, ciprofloxacină sau cloramfenicol pot continua cu preparate de administrare orală dacă evoluția clinică permite. Betalacta- minele și macrolidele nu sunt recomandate pentru tratamentul etiologic al tularemiei.

Copiii

La copii streptomicină și gentamicină sunt recomandate ferm; doxaciclina, ciprofloxacina și cloramnicolul reprezintă o alternativă.

Tratamentul etiologic în condiții de infectare în număr mare de persoane și după expunere la infecție

Doxaciclină și ciprofloxacina, administrate oral, sunt preferate, atât pentru adulți, cât și pentru copii (tabelul 3).

Ciprofloxacina nu trebuie să depășească 1 g/zi la copii. Raportul risc/avantaj în administrare pe durată scurtă a doxaciclinei și fluorochinolonelor este favorabil. Supravegherea sensibilității - rezistenței F. tularensis la antibiotice în tratamentul de masă obligă la corectări conform rezultatelor obținute.

Tratamentul etiologic la persoane în condiții speciale

Gravidele

Se aplică recomandările din tabelul 2, întrucât terapia etiologică se administrează pe durată scurtă; alternativa la gentamicină este ciprofloxacina.

Persoanele imuno deprimate

Tratamentul recomandat este cel cu bactericide (streptomicină și gentamicină), alternativa: ciprofloxacina.

Terapia cu antibiotice după expunere. Persoanele care au început tratamentul cu streptomicină, gentamicină, doxaciclină sau

Tabelul 3

Tratamentul bolnavilor cu diagnosticul de tularemie, în număr mare, și profilaxia după postexpunere[x])

(1) **Adulți**

Alegerea preferată:

Doxaciclină 100 mg oral de 2 ori pe zi

Ciprofloxacin 500 mg oral de 2 ori pe zi +

Copil

Alegerea preferată:

Doxaciclină, dacă greutatea > 45 kg 100 mg oral de 2 ori pe zi; dacă este < 45 kg 2,2 mg/kg oral de 2 ori pe zi Ciprofloxacin 15 mg/kg oral de 2 ori pe zi +[+]

Gravide

Alegerea preferată:

Ciprofloxacin 500 mg oral de 2 ori pe zi + Doxaciclină 100 mg oral de 2

ori pe zi

x) Un antibiotic potrivit pentru vârsta pacientului ar putea fi ales dintre alternative. Durata terapiei din tab.3 este de 14 zile.

\+ Nu există aprobare

++ Dozajul Ciprofloxacinei nu trebuie să depășească 1 g/zi la copii ciprofloxacină în perioada incubației îl continuă timp de 14 zile și pot fi protejate împotriva apariției infecției simptomatice (1).

în cazul unui atac cu aerosoli de F. tularensis se face profilaxia cu doxaciclină și ciprofloxacină pe durata a 14 zile (tabelul 3). în cazurile în care atacul cu arme biologice „a fost acoperit" și este diagnosticat, numai după ce apar îmbolnăviri persoanele expuse trebuie să-și supravegheze atent febra.

Persoanele la care apare febra, indiferent de cauză sau după semne clinice care sugerează gripa, în următoarele 14 zile după presupusul atac cu arme biologice vor începe tratamentul etiologic, urmând recomandările din tabelele 2 și 3.

Pentru personalul de laborator la care riscul infectării este foarte mare (accident de centrifugă sau înțepătură) se recomandă profilaxia orală cu antibiotice. Dacă riscul este mic se recomandă supravegherea atentă a febrei. Nu se recomandă profilaxia personalului sănătos în contact strâns cu bolnavii, întrucât tularemia nu se transmite in te rumân.

Tratamentul simptomatic și de susținere este aplicat diferențiat celor 7 forme clinice sub care poate evolua clinic infecția cu Francisella tularensis, inclusiv tehnicile de terapie intensivă.

Vaccinarea este controversată. Se recomandă totuși vaccinarea personalului de laborator care asigură permanent, în laboratoare specializate, diagnosticul etiologic al tularemiei.

Controlul infecției

întrucât tularemia nu se transmite interuman se vor aplica, în spitale, măsurile standard antiepidemice. Pentru personalul de laborator se recomandă asigurarea protecției BSL2. Suprafețele de lucru se decontaminează cu dezinfectanți obișnuițipe bază de clor.

BIBLIOGRAFIE

1. **David T, Deni I, Inglesby V Thomas, Henderson A Donald et al -** Tularemia as a biological weapon. Medical and Public Health Management. JAMA, 2001,285,2763-2773.
2. **Parker RR -** Recents studies of tick born disease mode at the United States Public Health Services Laboratory at Hamilton Montane in Proceduring of the Fifth Pacific Congress, 1934,3367-3374.
3. **FrancisE**-Tularemia.**JAMA, 1925,1243-1250.**
4. **Karpoff SP, Antononoff NI -** The spread of tularemia through water as a new factor in its epidemiology. J Bacterial, 1936,32,243-258.**Francis E -** Sources of infection and seasonal incidence of tularemia in man. Public Health Rev, 1937,52,103-113.
5. **Harris S -** Japanese biological warfare research on humans a case study of microbiology and ethics. Ann NY Acad Sci 1992,666,21-52.
6. **Allbeck K -** Biohazard. New York, NY Random House, 1**999,**29-38.
7. **Christopher GW, Cleslak TJ, Plavln JA, Eitzen EM -** Biological warfare a historical perspective. JAMA, 1997,278,412-417.
8. **Christopher GW, Cleslak TJ, Plavln JA, Eitzen EM -** Biological warfare a historical perspective. JAMA, 1997,278,414, tab. I.
9. **Franz DR, lahrlng PB, Friedlander AM et al -** Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA, 1997,278,399-411.
10. **Kaufman AF, Meltzer MI, Schmid GP -** The economic impact of a bioterrorist attack: ar prevention and postattack interventions - programs justifiable. Emerg Infect Dis 1997,3,83-94.
13. **Mortone Mashall LW, Kaufmann AF, Hobbs J H, Levy ME, Tularemia pneumonia In Washington** DC - A Report of three cases with comune source exposures. JAMA 1973,226,149-152.
14. **Gelman AC -** The ecology of tularemia in May **JM,** studies in disease ecology. New York Hofner Publishing Co, **1961,89-108.**
15. **Christenson B -** An outbreack of tularemia in Northern Part of Central Sweden. Scand **J** Infect Dis, 1984,16,285-290.
16. **Dahlstrand S, Rlngentz 0** -Zetterberg Airborne Tularemia in Sweden. Scand **J** Infect Dis, 1971,3,7-16.
17. **Inglesby TV, Dennis DI, Henderson DA et al -** For the working group on civilien biodefense plague as a biological weapon medical and public health management JAMA, 2000,283,2281 - 2290.
18. **Inglesby TV, Dennis DI, Henderson DA et al -** For the working group on civilien biodefense antrax as a biological weapon medical and public health management. JAMA, 1999,281,1735-1745.
19. **Gurlcova D -** First isolation of Francisella tularensis subspecies tularemis in Europe. Eur **J** Epidemiol, 1998,19,797-802.
20. **Fortier AH, Green SJ, Palslnelll T et al -** Life and death of an intracelular patogen Francisella tularensis and the macrophagel. Immunol Ser, **1994,60,349-361.**
21. **Lille RD, Francis Rl -** The pathology of tularemia. Washington DC, US Goverment Printing Office, 1937,1-81.
22. **Syrjala H, Sutlnam S, Jaklnen K, Nieminen P, Tunponen P, Salmlnen A -** Bronhial changes in airborne tularemia. **J** Laringei Otol, **1986,1169-1176.**
23. **Puken Rl, Stuart BM -** Tularemia, analysis **of 23** cases. **JAMA, 1945,129,495-500.**
24. **Cross JT, Penn RL -** Francisella tularensis (tularemia). In: Mendel GL et al (eds): Principles and practice of infections diseases. Philadelphia, Pa, Churchill Livingstone, 2000,2393-2402.

Sundderayna EV, Hutter J, Marlenfeld D - Acute respiratory pneomonie distress syndrome, secondary to tularemia. Arch Intern Med, 1985,145,1435-1437

Febra hemoragică virală (Filovirusuri: Ebola, Marburg; Arenavirusuri: Lassa, Machupo)

Delimitarea noțiunii

Agenții etiologici ai febrei hemoragice sunt reprezentați de un grup de virusuri care aparțin familiilor: Filoviridae, Arena- viridae, Bunyaviridae și Flaviviridae (tabelul 1) (1,4), din punct de vedere clinic virusurile nominalizate produc febră și hemoragie (1, 2, 3,4).

Virusurile care induc febra hemoragică se transmit la om prin contact cu rezervorul animal natural sau cu artropodele transmi- țătoare (vectori); rezervorul natural sau vectorii pentru virusurile Ebola și Marburg nu sunt cunoscuți (4).

Modul de transmitere, manifestările și evoluția clinică diferă după tipul de virus implicat, factorul comun îl reprezintă „Sindromul febrei hemoragice" (1, 2, 3, 4).

Informațiile clinice și epidemiologice sunt limitate; epidemiile apar sporadic, surprinzător, dezvoltă un număr mic de cazuri clinice; în tabelul 1 sunt prezentate date sintetice privind febra hemoragică (1, 2, 3, 4).

Numai o parte dintre virusurile febrei hemoragice sunt considerate că pot fi transformate în arme biologice, acelea care îndeplinesc următoarele criterii (4):

a. Morbiditate și mortalitate mare.
b. Transmiterea interumană.
c. Doză infectantă mică și infecțiozitate mare prin diseminare în aerosoli și cu abilitate pentru a produce epidemii mari.
d. Nu există vaccin eficient sau este disponibil numai în cantități mici.

e. Capabil să producă anxietate printre personalul implicat în sănătatea publică.Agentul patogen existent în natură sau posibil de obținut toxina.

f. Ușurința de a fi produs pe scară mare.

g. Stabilitatea în mediul exterior.

h. Cercetări anterioare pentru utilizarea ca armă biologică.

Unele dintre virusuri, agenți etiologici ai febrei hemoragice, îndeplinesc condițiile și induc riscuri majore de a fi transformate în arme biologice: *Filoviride* (virusurile Marburg și Ebola); *Arenaviride* (Virusurile febrei de Lassa și Arenaviridele lumii noi); *Bunyaviride* (virusul febrei Văii Rift); *Flaviviride* (Virusurile: febrei galbene, febrei hemoragice OMSK, bolii din Pădurea Kyasanur - Sudul Indiei). Alte virusuri, deși fac parte dintre agenții etiologici ai febrei hemoragice, nu au fost incluși printre cei care pot fi

Tabelul 1

Virusurile Febrei Hemoragice* (4)

Familia	**Genul**	**Virusul**	**Boala**	**Vector în natură**	**Distribuție geografică**
Filoviride	Filovirus	Ebola +	Febra hemoragică Ebola	Necunoscut	Africa
		Marburg	Febra hemoragică Marburg	Necunoscut	Africa
Arenaviride	Arenavirus	Lassa	Febra Lassa	Rozător	Africade Vest
		Arenaviridele lumii noi #	Febra hemoragică a lumii noi	Rozător	Americile
Buniaviride	Nairovirus	Febra hemoragică Crimeea Congo	Febra hemoragică Crimeea Congo	Căpușe	Africa, Asia Centrală, Europa de Est, Estul mijlociu

	Phlebo-virus	Febra Văi Rift	Febra Văii Rift	Țânțarul	Africa, Arabia Saudită, Yemen
	Hanta-virus	Agentul fe brei hemo rag ice cu sindrom renal	Febră hemoragică cu sindrom renal	Rozătoare	Asia, Balcani, Europe, Eurasia**

Tabelul 1 (continuare) Virusurile Febrei Hemoragice*

Familia	**Genul**	**Vb-usul**	**Boala**	**Vector în natură**	**Distri-buție geogra-fică**
Flaviviride	Flaviviride	Denga	Febra Denga, febra hemcragică Denga și Sindromul Soo-Denga	Țânțar	Asia, Africa, Pacific, America
		Febra Galbenă	Febra Galbenă	Țânțar	Africa, America tropicală
		Febra hemoragică Omsk	Febra hemoragică Omsk	Căpușa	Asia Centrală
		Boala din Pădurea Kyasanur	Boala din Pădurea Kyasanur	Căpușa	India

*Virusurile febrei hemoragice care prezintă riscuri serioase ca armă biologică + Există patru subtipuri de Ebola: Zair, Sudan, Coasta de Fildeș și Reston # Virusurile lumii noi includ: Machupo care cauzează febra hemoragică boliviană; Junin, agentul etiologic al febrei hemoragice Venezuelene și Sabia agentul etiologic al febrei hemoragice braziliene. A fost izolat încă un arenavirus de la trei cazuri fatale de febră hemoragică în California 1999-2000. " în plus, agenții sindromului pulmonar Hantavirus au fost izolați în America de Nord

transformați în arme biologice: virusurile febrei hemoragice denga, febrele hemoragice Crimeea-Congo, febrele hemoragice cu sindrom renal. Cu toate acestea virusul febrei hemoragice Crimeea-Congo și denga poate fi transmis interuman; produce morbiditate și mortalitate mare în epidemiile naturale. In viitor argumentele tehnice

care exclud aceste virusuri ar putea fi depășite și aceste virusuri ar putea fi incluse printre cele care pot fi utilizate ca arme biologice cu risc mare (4, 5).

în anul 1999 Centres for Disease Control and Prevention (CDC) a clasificat virusurile care produc febrele hemoragice printre virusurile incluse în grupa A de agenți biologici cu potențial de a fi transformați în arme biologice bazându-se pe următoarele criterii: produc morbiditate și mortalitate mare, pot fi diseminate ușor sau se transmit cu ușurință interuman, au impact major asupra structurilor de sănătate publică, necesită programe speciale de pregătire în caz de atac și ripostă (6).

Argumentele care susțineau cănu există terapie eficientă antivirală și vaccinuri pentru aceste virusuri nu mai sunt de actualitate (2).

Există informații că până în anul 1992 au fost pregătite pentru a fi utilizate ca arme biologice următoarele virusuri: febra galbenă, Marburg, Ebola, Lassa, arenavirusurile lumii noi; Juin și Ma- chupo, Rift Walley fever (4).

Date selective privind o parte dintre virusurile care produc febră hemoragică

Epidemiologie

Rezervorul natural al virusurilor care produc febra hemoragică este reprezentat de gazdele animale și vectorii artropode. Rezervorul natural al filoviridelor nu este cunoscut (4).

Omul se infectează accidental prin înțepătura unui artropod infectat, pe cale aeriană, prin inhalarea de urină în aerosoli de la rozătoare și prin contact cu carcasele animalelor infectate (4). Infecția poate fi transmisă interuman, în contacte strânse, ceea ce generează epidemii în comunitate și infecții nosocomiale cu excepția virusurilor care fac parte din familia flavivirusurilor (febrei galbene, febrei hemoragice Omisk, bolii din Pădurea Kyasanur) (4).

Există puține detalii privind evoluția epidemiilor naturale determinate de aceste virusuri din cauză că nu există structuri sanitare funcționale în zonele în care

evoluează aceste epidemii sporadice neprevizibile și în care este greu de descifrat modul de transmitere, întrucât persoanele infectate presupun numeroase, și în același timp, variate contacte (4). Transmiterea interumană poate să fie rară dar nu poate fi exclusă (4).

Filoviride: Ebola și Marburg

Prima epidemie de febră hemoragică produsă de virusurile Ebola și Marburg a apărut în anul 1967 concomitent în Germania și Iugoslavia, au urmat 18 epidemii umane secundare de febră hemoragică datorate virusurilor Marburg și Ebola, aproximativ 1800cazuri (4,7), majoritatea în Africa. Datele epidemiologice susțin că transmiterea virusului s-a făcut prin contact direct cu sângele, secrețiile sau ale țesuturile persoanelor infectate sau primatelor neumane (4).

Transmiterea infecției prin înțepătură cu ace de seringă contaminate este foarte eficientă chiar dacă inoculul este foarte mic și e urmată de mortalitate mare (4). Este posibilă transmiterea infecției (experimental) prin contactul materialului infectat cu mucoasa nazală, bucală, conjunctivă; contactul degetelor infectate cu mucoasa bucală sau conjunctivă poate fi urmat de infecție (4), deși nu există probe în acest sens (4). Nu a fost probată transmiterea virusului prin pielea intactă a cadavrelor, deși în canalele de secreție a glandelor sudoripare s-au găsit particule virale numeroase (4); transmiterea infecției prin leziunile cutanate a fost probată (4). Există suspiciuni recente că infecția poate fi transmisă pe cale aeriană, suspiciuni neconfirmate epidemiologie; concluzia actuală este că transmiterea pe cale respiratorie a infecției nu poate fi total eliminată, dar este considerată ca o modalitate minoră (4).

Transmiterea infecției în cursul incubației (4) nu a fost confirmată (experimental sau epidemiologie) pe măsura evoluției bolii, transmisibilitatea crește, iar contactul cu bolnavii în fazele finale ale bolii reprezintă un factor suplimentar de risc (4). Transmiterea virusurilor Ebola și Marburg prin lichidul seminal a fost probată epidemiologie

într-un caz de infecție cu virusul Marburg și prin detectarea virusului (RT-PCR) în lichidul seminal la 82 respectiv 101 zile de la debutul bolii (4).

Arena virusuri: Febra Lassa și A rena vi rus urile lumii noi

Transmiterea Arenavirusurilor în natură se produce prin inhalarea aerosolilor din fecalele și urina rozătoarelor (8), ingestia de hrană contaminată cu excretele rozătoarelor sau prin contactul direct al pielii și mucoaselor lezate cu excretele rozătoarelor.

Asemănător filoviridelor transmiterea interumană se realizează prin contact direct cu sângele și lichidele infecțioase. De asemenea, ca și în cazul Filoviridelor, transmiterea pe cale aerogenă este suspectată pentru arenavirusuri (4). Există încă neclarități cu privire la multitudinea cazurilor de transmitere a Arenavirusurilor, transmiterea pe cale respiratorie nu este suficient documentată, dar nici exclusă (4). Nu este demonstrată transmiterea Arenavirusurilor în timpul incubației. Virusul febrei Lassa a fost detectat în lichidul seminal la trei luni după infecția acută și 32 zile după debut (9), iar în febra hemoragică argenti- niană la 22 zile de la debutul bolii (10).**Bunyavide: Rift Walley Fever**

Transmiterea la om a Febrei din Valea Rift se realizează prin înțepătura unui țânțar infectat prin contact direct cu țesuturile infectate sau prin aerosolizarea virusului din carcasele animalelor infectate (11); laptele crud a fost implicat epidemiologie (4). înciuda viremiei intense și a izolării virusului din spălătura faringiană nu există cazuri, epidemiologie susținute, de transmitere interumană (4). Totuși laboranții sunt expuși la inhalarea aerosolilor generați de specimenele de laborator (4). în cazul că virusul Febrei din Valea Rift este folosit ca armă biologică, șeptelul (oi, comute bizoni, capre) poate să fie infectat (4). Șeptelul infectat dezvoltă viremie suficient de mare pentru a infecta țânțarii susceptibili pentru a introduce boala în mediul înconjurător și să dea naștere la enzootii (4).

Fia vinde: Febra galbenă, Febra hemoragică OMSK

Febra galbenă este transmisă la om de un țânțar, iar febra hemoragică OMSK și boala din pădurea Kyasanur sunt transmise de căpușe (4). Transmiterea interumană sau nozocomială a flavivirusurilor nu a fost dovedită; au fost documentate cazuri de infecție la personalul de laborator, pe cale infialatone (4).

Etiologie

Virusurile care produc febra hemoragică sunt virusuri mici care posedă o anvelopă lipidică. Particularitățile fiecăreia dintre virusuri sunt prezentate în tabelul 2.

Patogenie

Trombocitopenia și disfuncția plachetară este prezentă în infecția cu virusul Lassa, Ebola și Febra hemoragică argentiniană (13). Factorii de coagulare sunt scăzuți îndeosebi în Febra Văii Rift și Febra galbenă dovadă a disfuncțiilor hepatice și a diseminării coagulate intravasculare.

în infecția cu virusurile Ebola și Marburg, diateza hemoragică apare ca o leziime directă a celulelor implicate în hemostază (trombocitele și celulele endoteliale) și indirect prin implicarea imunologică și inflamatorie (13).

Filovirusurile sunt extrem de virulente pentru oameni și primatele neumane (12).

Tabelul 2
Caracteristicile virusurilor Febrei hemoragice

				Genomul		
Familia	Diametrul nm	Morfologia	Prezența anvelopei	Dimensiuni, kbp	Natura *	Configurații
Filoviride	80	Bacili-form, filamen-tos	Da	19	Un singur fir RNA(-)	Nesegmentat segment
Arena-viride	110-130	Sferic	Da	11	Un singur fir RNA(±)	2±segmente
Bunya-viride	80-120	Sferic	Da	11-19	Un singur fir RNA(-)	3-segmente
Flavi-viride	40-50	Izometric	Da	10-12	Un singur fir RNA(+)	Nesegmentat (1+segment)

* semnul minus semnifică firul genomic negativ; semnul plus semnifică firul genomic pozitiv și plus/minus genom ambisens.

Virusul Ebola secretă o glicoproteină care ar avea rol în virulență (12). Celulele endoteliale sunt sediul multiplicării virusului și distrugerea lor este asociată cu diateza hemoragică și șocul (4).

Necroza organelor viscerale (splina, ficatul și rinichii) se asociază direct cu leziunea celulelor produsă de virus și

modificarea mi- crocirculației (4). Filovirusurile sunt citotoxice pentru celule (4). In experiment virusul apare mai întâi în structurile vasculare și lipsește din alveole sau căile aeriene superioare chiar dacă titrul este foarte ridicat (4); apare, de asemenea, cu frecvență foarte mare coagularea diseminată intravasculară.

Infecția cu arenavirusuri este inițiată în mucoasa nazofaringiană (4). în experiment, infecția cu arenavirusuri se disemineză în țesuturi unde produce leziuni (4).

Hemoragiile care apar în infecțiile cu arenavirusuri par a fi provocate de prezența unui inhibitor al oxigenării trombocitelor și tromboctopenie (4); coagularea diseminată intravasculară nu pare să joace un rol esențial.
Febra de Lassa se delimitează prin răspuns celular neumoral (14), în timp ce în infecția cu arenavirusurile lumii noi recuperarea este precedată de răspunsul imun celular și umoral (4). Spre deosebire de arenavirusuri, virusul Febrei din Valea Rift produce distrugerea celulelor infectate (14). Tulburările hemostazei în Febra din Valea Rift simt explicate insuficient; în experiment, administrarea înainte de experiment a interferonului alfa protejează împotriva viremiei și leziunilor hepatocelulare (15).

In febra galbenă virusul distruge celulele infectate (4). Infecția și degenerarea hepatocitelor reprezintă un fenomen tardiv în cursul infecției cu virusul amarii (4). Apariția anticorpilor neutralizanți duce la dispariția viremiei, dar paradoxal la apariția fazei secundare a bolii, în care bolnavul dezvoltă hemoragii și șoc (4).

Despre patogenia febrei hemoragice Omsk și febrei din Pădurea Kyasanur sunt puține date; date limitate după necropsia a trei decedați în boala din pădurea Kyasanur susțin o degenerare extinsă a organelor viscerale (în special ficatul și splina) și pneumonia hemoragică.

Manifestările clinice

Manifestările clinice apărute în cursul epidemiilor sau în mod experimental sunt unitare, indiferent de calea de transmitere la care s-a recurs în experiment (17); cu toate

acestea tabloul clinic descris nu poate fi omologat cu cel ce ar putea fi indus de atacul cu arme biologice asupra omului (4).

Tabloul clinic al febrei hemoragice, unitar în ansamblu, nu este dezvoltat în totalitate de fiecare bolnav, iar manifestările clinice nu sunt specifice (febră, mialgii, rash și encefalită). Capacitatea de a dezvolta întregul tablou clinic clasic al febrei hemoragice diferă în funcție de agentul etiologic (4). în cazul unui atac bioterorisf bolnavii pot prezenta semne clinice variate ceea ce împiedică depistarea precoce a atacului terorist și desfășurarea managementului specific (4). Nu este posibil ca diagnosticul clinic să asigure diagnosticul final cu toate că unele semne clinice pot să caracterizeze tipul de infecție (4).

Incubația în febra hemoragică virală variază între 2-21 zile. Timp de o săptămână bolnavii nu prezintă prodrome specifice. Simptomele clinice: febră, cefalee, astenie, artralgii, mialgii, greață, dureri abdominale și diaree nesaghinolentă.

Filovirusurile, Rift Walley Fever și Flavivirusurile se caracterizează prin debut acut, în timp ce Arenavirusurile debutează insidios (4).

Primele semne tipice sunt: febră, hipertensiune, bradicardie relativă, tahipnee, conjunctivită și faringită (4). Poate apărea un rash specific pentru fiecare tip de infecție (tab 3). Ulterior, se constituie treptat diateza hemoragică, peteșii, hemoragii pe mucoase și conjunctivită, hématurie, hematemeză și melenă, coagulare intravasculară diseminată și șoc (4).

Implicarea sistemului nervos central anunță un prognostic sever (delir, convulsii, semne cerebeloase sau comă) (4). Poate apărea oliguria sau azotemia. Icterul caracterizează Febra din Valea Rift și Febra galbenă.

Tabelul 3

Manifestările clinice ale virusurilor Febrei hemoragice notate în ultima serie de bolnavi sau epidemii (4)

Febra hemoragică virală (Filovirusuri: Ebola, Marburg; Arenavirusurì: Lassa, Machupo)

/ **10**

Virusul	**Tablouri clinice distinctive**	**Transmiterea Interunană**	**Incubația (zile)**	**Mortalitatea %**	**Tratament**
Ebola	Febră mare, prostrație, rash difuz maculopapular în a 5a zi de boală. Sângerările și coagularea disemi nată intravasculară sunt obișnuite.	Da	2-21	50-90%*	Suportiv
Marburg	Febră mare, mialgii, rashul feței, trunchiului, brațelor, gâtului, nepru riginos. Sângerările și coagularea diseminată intravasculară sunt obișnuite.	Da	2-14	23-70+	Suportiv
Febra Lassa	Debut gradat, febril, greață, dureri în faringe, ulcerații pe mucoasa bucală, tuse, conjunctivită, faringită exsudativâ și limfadenopatie cervi cală. Ultimele semne includ edeme ale capului și gâtului exsudate pleurale și pericardice. Complicații hemoragice mai puțin comune.	Da	5-16	15-20	Riba/irină, suportiv
Arenavi ru- surile lumii noi	Debut febril gradat, mialgii, greață, dureri abdominale, conjunctivită, transpirații, limfadenopatie genera lizată. Pot apărea peteșii, sângerări, disfuncții ale sistemului nervos central (tremur al limbii, a 1 extremităților superioare, mișcări mioclonice, dizartrie și convulsii generalizate)	Da	7-14	15-30	Ri boviri nă, suportiv

Tabelul 3 (continuare)

Manifestările clinice ale virusurilor Febrei hemoragice notate în ultima serie de _____bolnavi sau epidemii (4)

Virusul	Tablouri clinice distinctive	Transmiterea Interumana	Incubația (zile)	Mortalitatea %	Tratament
Febra Văii Rift	Febră, cefalee, dureri retroorbitare, fotofobie și icter. Mai puțin de 1% dezvoltă febră hemoragică sau encefalită. în jur de 10% prezintă retinită care poate apărea în timpul boi ii febrile sau în cursul a 4 săptămâni următoare.	Nu	2-6	<1	Ribavirină Suportiv
Febra galbenă	Febră, mialgii, injecție conjunctivală. Bolnavii fie se recuperează sau intră înfro scurtă remisie urmată de febră bradicardie relativă, icter, insuficiență renală și complicații hemoragice.	Nu	3-6	20	Sportiv
Febra hemo-ragcă Omsk	Febră, tuse, conjunctivită, erupție papuloveziculară pe palatul moale (hiperemie marcată a feței și a trunchiului, dar nu rash), limfacfenopatie generalizată și splenomegalie. Unii bolnavi pot dezvolta pneumonie și disfuncții ale sistemului nervos central.	Nu	2-9	0,5-10	Suportiv
Boala din Pădurea Kyasanur	Similară cu Omsk, dar boală bifazică: prima fază durează 6-11 zile și este urmată de o perioadă afebrilă de 9-21 zile. Până la 50% dintre bolnavi fac recăderi și dezvoltă meningo-encefalită.	Nu	2-9	3-10	Suportiv

* 50% din cazuri de Ebda sunt din Sudan și Zair (90%) subtipuri.
\+ mortalitatea variază între 2-3% în epidemia din 1967 din Germania până la 70% într-o epidemie mare în 1999 în Republica Democrată Congo

Diagnosticul

Pentru diagnosticul febrei hemoragice virale în cazul unui atac bioterorist este necesar un indice ridicat de suspiciune din partea celor supuși atacului (4). Factorii de risc pentru infecție în cazurile de febră hemoragică apărute natural (călătorii în Africa sau Asia, contactul cu carcase

Febra hemoragică virală (Filovirusuri: Ebola, Marburg; Arenavirusurì: Lassa, Machupo)

12

naturale, contact cu persoane sau animale

bolnave, înțepături de artropode în urmă cu 21 de zile) lipsesc în cazul unui atac bioterorist.

Cazurile suspecte de febră hemoragică trebuie raportate urgent organelor sanitare competente. Recomandările OMS în aceste cazuri sunt cuprinse în tabelul 4.

Tabelul 4

Intervenția structurilor Medicale și de Sănătate Publică după identificarea primului caz suspect de Febră hemoragică virală (4)

Identificare

Identificarea primului caz suspect de febră hemoragică pe baza criteriilor clinice:*temperatură > 38,3°C, cu o durată < săptămâni, boală severă, absența factorilor predispozanți pentru manifestări hemoragice și cel puțin două simptome hemoragice: rash sau purpură hemoragică, epistaxis, hematemeză, hemoptizie, sânge în scaun și nici o altă alternativă de diagnostic.

Raportare

Raportare imediat la autoritatea sanitară locală sau la Ministerul Sănătății.

Raportarea imediat la autoritatea care se ocupă cu controlul infecției și la personalul de laborator competent.

Tratament

Inițierea imediată a tratamentului suportiv și cu Ribavirină (tab. 5) în timp ce confirmarea diagnosticului este în desfășurare.

Dacă este confirmată infecția cu Arenavirusuri sau Bunyavirusuri se continuă tratamentul cu Ribavirină timp de 10 zile.

Dacă infecția cu Filovirusuri și Flavivirusuri este confirmată sau dacă diagnosticul de Febră hemoragică virală este exclus ori dacă alternativa la diagnostic este stabilită se întrerupe terapia cu Ribavirină.

Măsurile de control al Infecției

Se inițiază precauțiile specifice limitării transmiterii Febrei hemoragice virale. Se inițiază precauțiile împotriva transmiterii aerogene și pregătirea camerelor cu presiune negativă dacă este posibil financiar.

Măsurile de Sănătate Publică

a. Confirmarea sau excluderea diagnosticului de către laboratoarele competente.

b. Numirea Autorității Publice care să înceapă investigațiile epidemiologice.

c. Identificarea contacților strânși și a celor la mare risc și supravegherea tor medicală pentru 21 zile începând cu primele zile de suspiciune.

d. In cazul în care persoana supravegheată nu are temperatură > cu 38,3°C sau semne caracteristice pentru boala hemoragică virală, după 21 zile se întrerupe supravegherea medicală.

e. Dacă contacții prezintă temperatură > 38,3°C ori semne sau simptome caracteristice pentru febra hemoragică virală se formulează diagnosticul și se inițiază tratamentul, controlul infecției și intervenția

Structurilor de Sănătate Publică stabilite pentru primul caz.

* Criteriile sunt adaptate după Standardele OMS pentru Sindromul de febră hemoragică acută: „World Health Organization. Acute Haemorrhagic Sindrome. Availlable at: http://www.who.int-documents/surveillance/docs/who.ed. Scsris 1992html/41 Acute%20haemorhagic%20fever%20syndrome. htm. Accessed February 10, 2002.

Pentru emiterea suspiciunii de febră hemoragică virală într-un caz clinic este necesar să fie întrunite următoarele: debut acut febril cu durata de mai puțin de 21 zile, boală severă, fără factori predis- pozanți la manifestări hemoragice și cu prezența a două dintre următoarele: rash hemoragie sau purpurie, epistaxis, hematemeză, hemoptizie, scaune cu sânge sau alt simptom care trădează hemoragii (4). Această definiție largă de caz se utilizează în prima perioadă după un atac bioterorist; ulterior va fi elaborată o definiție de caz specifică agentului etiologic implicat (6), după ce a fost stabilită metodologia confirmării etiologici în laboratoare competente și a fost făcută confirmarea.

Diagnosticul de febră hemoragică virală trebuie stabilit pe criterii clinice, epidemiologice și testele de laborator care pot confirma sau exclude diagnosticul clinic; testele de laborator necesită însă timp și în cazul unui atac terorist poate fi întârziat sau imposibil, în laboratoarele cu activitate curentă (4).

Diagnosticul diferențial are în vedere deopotrivă boli bacteriene șivirale: gripa, hepatita virală, septicemia cu germeni gram negativi și stafilococică, sindromul toxico-septic, meningococ etnia, salmone- loza și dizenteria, bolile produse de rickettsii (febra pătată a Munților Stâncoși) leptospiroza, borelioza, psitacoza, denga, sindromul pulmonar hantavirus, malaria, triposomiaza, pesta septicemică, rubeola, rujeola și varicela hemoragică. Dintre bolile necontagioase sunt luate în considerație: purpura trombocitopenică idiopatică, sindromul hemolitic uremie, leucemia acută, bolile de colagen (4).

Testele de laborator arată: leucopenie cu excepția febrei de Lassa care evoluează cu leucocitoză, anemie sau hemoconcentrație, trombocitopenie și creșterea enzimelor

hepatice (4). Tulburările de coagulare includ: prelungirea timpului de sângerate, a timpului de protrombină, creșterea produșilor de degradare a fibrinoge- nului, proteinurie și azotemie (4).

Sechele clinice: scăderea sau pierderea vederii, modificarea coordonării motorii, mielită transversă, uveită, pericardită, otită, paratiroidită și pancreatită (4).

Mortalitatea este diferită în funcție de agentul etiologic implicat: 0,5% în febra hemoragică OMSK și 90% în infecția cu virusul Ebola (18). Moartea este precedată de hemoragii, șoc și insuficiență multiorgan la 1-2 săptămâni de la debutul simpto- melor (4).

Tratamentul

Tratamentul febrelor hemoragice virale este în principal tratament de susținere: menținerea balanței hidro-electrolitice, volumului circulant și al tensiunii arteriale, inclusiv cu medicație vasopresoare. In unele cazuri este util să se recurgă la ventilația mecanică, dializa renală, terapia anticonvulsivantă (4). Simt contraindicate aspirina, medicamentele cu acțiune anti inflamator ie nesteroidă, terapia anticoagulantă și terapia cu steroizi (2). Deși Ribavirină singură sau în asociere cu interferonul alfa a fost recomandat, efectele adverse și eficiența limitată mențin controversa utilizării acestei asocieri în febrele hemoragice virale în ciuda eficienței in vitro și in vivo cel puțin în infecțiile cu Arenaviride și Bunyaviride (4) și în ciuda unor rezultate favorabile, cel puțin în febra hemoragică Argentiniană, reducerea mortalității de la 40% la 12,5% (4).

în tabelul 5 sunt înscrise recomandările tratamentului cu Ribavirină pentru pacienții suspecți de Febră hemoragică virală de origine necunoscută până la identificarea agentului (19).

Tratamentul oral sau intravenos cu Ribavirină nu este recomandat la copiii cărora li se poate administra ribavirină doar sub formă de aerosoli (4).

Imunizarea pasivă cu plasmă de convalescent în scopuri atât profilactice, cât și curative este recomandată, deși rezultatele sunt discutabile (4). In viitor se speră că se va ajunge la terapia cu anticorpi monoclonali (4).

Profilaxia după expunere

Nu există mijloace eficiente - vaccin sau antibiotice - pentru profilaxia împotriva febrei hemoragice virale după expunere (4).

Ribavirină nu este eficientă împotriva filovirusurilor sau flavi- virusurilor; în ceea ce privește arenavirusurile există doar rezultate experimentale cu ribavirină și acestea doar pentru întârzierea debutului și pentru prevenire (4). Faptul

că arenavirusurile sau Rift Walley fever nu au fost obiectul prevenției cu Ribavirină la om și alte incertitudini pun sub semn de întrebare valoarea utilizării Ribavirinei ca mijloc profilactic la om (4). Persoanele considerate potențial expuse la febra hemoragică virală consecutivă unui atac terorist, toți cei cu risc mare și contacții bolnavilor

Tabelul 5

Recomandări pentru terapia etiologică cu Ribavirină la bolnavii cu febră hemoragică virală de etiologie necunoscută sau secundară infecției cu Arenavirusuri sau Bunyavirusuri (41

	Tratamentul în unități sanitare	**Tratamentul de masă+**
Adulți	Doza de 30 mg/kg corp intravenos (i.v.) maximum 2 g'o dată, urmată de 16 mg/kg (maximum 1 /doză) la fiecare 6 ore pe durata a 4 zile, urmată de 8 mg/kg i.v. (maximum 500 mg/doză la 8 ore pe durata a 6 zile.	Doza de 2000 mg oral o dată urmată de 1200 mg/doză divizată (dacă greutatea este de > 75 kg) sau 1000 mg/doză oral în 2 doze (400 mg în a.m. și 600 mg în p.m.) dacă greutatea este > 75 kg pentru 10zile++
Femeia gravidă#	Aceeași ca pentru adulți	Aceeași doză ca pentru adulți
Copii	Aceeași doză ca pentru adulți, doza în acord cu greutatea	Doza de 30 mg/kg corp oral o dată, urmată de 15 mg/kg corp pe zi divizată în două doze pentru 10 zile.

* Recomandările nu sunt aprobate

\+ Numărul de cazuri la care terapia parenterală devine imposibilă, depinde de o mare varietate de factori inclusiv de nivelul resurselor locale.

++ Cu toate că un dozaj similar (1000 mg/doză divizat în trei doze a fost utilizat la număr mic de bolnavi de febră Lassa, această schemă ar putea fi impracticabilă, datorită faptului că în unele țări capsulele de Ribavirină sunt de 200 mg și sunt greu de divizat.

\# Recurgeți la testul pentru femeile gravide din lucrare pentru detalii.

diagnosticați cu febră hemoragică virală trebuie puși sub supraveghere medicală strictă: măsurarea de 2 ori/zi a temperaturii și anunțarea medicului despre depășirea temperaturii peste 38,3°C, de apariția fiecărui simptom înscris în tabelul 3; supravegherea durează 21 zile de la expunere sau contactul cu un bolnav; dacă temperatura este sau depășește 38z3°C se aplică măsurile expuse în tabelul 4.

Vaccinul antifebră galbenă (antiamail) protejează eficient călătorii care se deplasează în zonele endemice;

vaccinul nu este eficient după expunere întrucât febra galbenă are incubație scurtă: 3-6 zile.

Controlul infecției în infecțiile cu Filovirusuri și Arenavirusuri pentru protecția contactului cu sângele și lichidele corpului și împiedicarea transmiterii interumane sunt cele cuprinse în tabelul 6 (4). Deși transmiterea aeriană nu este frecventă, măsurile de protecție sunt excepționale, de la purtarea îmbrăcămintii de protecție, a măștilor și ochelarilor și a mănușilor de către personalul medical până la plasarea bolnavului în izolare strictă, în camere cu presiune negativă,*Febra hemoragică virală (Ffovirusuri: Ebola, Marburg; Arenavirusuri: Lassa, Machupo) |* **229** reciclarea aerului prin filtre speciale, dezinfecție totală a defectelor, lenjeriei, materialelor și obiectelor cu care bolnavul a intrat în contact (4). Personalul de laborator trebuie să aplice măsurile de protecție de gradul 3; măsurile de protecție asupra personalului care incinerează cadavrele, convalescenții după infecția cu filoviride și arenaviride trebuie să se abțină de la activitatea sexuală timp de trei luni.

Protecția personalului de laborator (4)

Personalul de laborator trebuie să respecte toate măsurile cuprinse în capitolul „Controlul infecției"; în plus trebuie instruit să mânuiască cu atenție tehnica de diagnostic suspectată a produce aerosoli (centrifugarea).

Tabelul 6

Recomandările pentru măsurile de protecție împotriva transmiterii neozocomiale a virusurilor Febrei hemoragice (4).

Respectarea strictă a igienei mâinilor.
Personalul sanitar trebuie să-și spele mâinile înainte de a distribui echipamentul de protecție pentru contacți. După fiecare contact personalul sanitar trebuie să schimbe halatul, materialul de protecție al picioarelor și încălțămintea, mănușile și să se spele imediat pe mâini. Mâinile trebuie spălate înainte de a schimba echipamentul de protecție al feței (respiratorul personal, ochelarii și apărătoarea feței) pentru a reduce riscul expunerii mucoaselor la mâinile potențial contaminate și, încă o dată, după schimbarea întregului material de protecție personal
Mănuși duble
Mănuși impermeabile
Masca N95 sau aspirator automat de purificare a aerului camerei de izolare cu presiune negativă, cu 6-12 schimburi ale aerului/*)
Acoperitoare pentru picioare și încălțăminte
Acoperitoare pentru față+

Ochelari pentru protecția ochilor +
Restricții cu privire la prezența personalului nemedical și a vizitatorilor în camera bolnavului.
Echipament medical rezervat pentru fiecare bolnav: stetoscop, monitorizator pentru glucoză și dacă este posibil analizor.
Dezinfecția mediului înconjurător de către o Agenție de Protecția autorizată sau 1:100 soluția din secreția de clor utilizată în casă Dacă sunt mai mulți bolnavi cu febră hemoragică virală într-o unitate de îngrijire medicală trebuie grupați într-o parte a spitalului pentru a proteja bolnavii și personalul.

* Aceste condiții pot să nu fie asigurate în orice unitate de îngrijiri medicale sau în cazuri de contacți și îmbolnăviri în masă; în aceste cazuri trebuie luate toate măsurile pentru a diminua riscul de diseminare nozocomială a infecției.

+ Masca de față și de protejare a ochilor pot să fie încorporate în materialul de protecție personal cum arti respiratoarele automate de aer.Laboratorul acreditat pentru diagnostic trebuie să fie dotat pentru a practica BSL3, iar cele care lucrează pentru izolarea virusului cu BSL4 (4).

Dacă arhitectonica și resursele permit, se pot organiza laboratoare speciale pentru testele efectuate suspecților și bolnavilor de febră hemoragică virală; în același timp numărul și tipul analizelor trebuie redus la strictul necesar.

In cazul că nu se pot realiza aceste condiții se va concentra protecția asupra probelor și a celor care lucrează în domeniu (4).

Modul de protecție față de cadavre

Este recomandat ca personalul care este instruit, protejat împotriva infecției cu Febra hemoragică virală, să fie implicat în asigurarea infecției ce ar putea fi generată de mânuirea corespunzătoare a cadavrelor (4).

Autopsia se poate efectua dacă este necesar cât mai repede după deces și cu respectarea maximă a întregii proceduri de protecție în săli de necropsie (cu presiune negativă) (4).

In principiu și în practică este necesară înmormântarea sau incinerarea cât mai rapidă și cu manipulări cât mai reduse; nu se fac îmbălsămări (4).

Intervențiile chirurgicale și examinările postmortem se vor efectua, numai dacă există justificări, de către personal instruit și protejat.

Decontaminarea mediului înconjurător

Lucrătorii care se ocupă de decontaminarea mediului înconjurător trebuie să respecte procedurile de protecție (tab. 6) (4).

Lenjeria și efectele bolnavilor și ale celor decedați trebuie introduse în saci dubli, dezinfectați cu clor, autoclavate sau incinerate. Dezinfecția suprafețelor, instrumentelor se poate face cu preparate de clor în concentrații corespunzătoare (informațiile le dețin medicii epidemiologici). Excretele pot fi dezinfectate cu soluție de

hipoclorit 0,6% înainte de a fi deversate (4).

Virusurile cu anvelopă au persistență limitată în mediul înconjurător (4).

Decizia și tehnica de efectuare a dezinf ecției mediului înconjurător trebuie avizată tehnic de organisme competente (4).

BIBLIOGRAFIE

1. **Peters JC -** Infection Cours by Arthropod - And Rodent - Borne viruses in Harrison's Principles of Internal Medicine 14th Edition McGraw-Hill 1998, Port Seven Chapter 200, p. 1132-1146. Haemorragic Fever 1141 -1146. Carey Lawrence Marburg and Ebola Viruses (Filoviridae) Chapter 20, p 1146-1148.
2. **Păun L -** Boli infecțioase tropicale, Ed. Med București, 1979, bolile virale, Febra Lassa, Infecția cu virusurile Marburg și Ebola p. 59-74.
3. **Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolln R, Mandell Douglas and Benett's -** Principles and Practice of Infections Diseases. 5th ed philadelphia P.a: Churchill Livingstone 2000.
4. **Luciana Borio, Thomas Inglesby, Peters JC et al -** HAemorrhagic fever virruses as Biological Weapon Medical and Public Health Management JAMA, 2002,287,2391 -2405.
5. **Peters CJ, Jahrlng PB, Khan AS -** Patients infected with high hazard viruses Arch Virol. Supl., 1996,11,141-168.
6. Confers for Disease control and Prevention Category Agents Available at: httpy/www.btcde.gov/ Agent/Agentl ist.asp., Accessed, January, 10,2002.
7. **Schon S, Hansen AK -** Marburg and Ebola viruses infections in laboratory non human primates, a literature review. Comp. Med., 2000,50,108-123.
8. **Johnson KM, Mackenzie RB, Well PS, Kens Ml -** Chronic Infection of patients by machupo virus, Science, 1965,15,1618-1619.
9. **Buckley LM, Casals J -** Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa III, Isolation and caractérisation of the virus, Am J Inf Trop Med Hyg, 1970,19,680-691.
10. **Bvlggler AM, Eurla DA, Fenlllade MR, Maztegnl JI -** Contagio interumano e infection clinical con virus Junin en matrimonies rezidentes en el area endomedica defiebre hemoragica Argentina. Medicina (B. Aires), 1987,47,565.
11. **Swanapool R, Cactzer JA -** Rift Walley Fever In: Infections Diseases of Livestock With Special Reference to Souther Africa Vol 1, New York, NY: Oxford University, Press, 1994.
12. **Feldman M, Volchkov VE, Volchkova VA, Klenh ND -** The glicoproteins of Marburg and ebola virus and their potential roles in pathogenesis Arch viral Suppl, **1999,15,159-169.**
13. **Chen JP, Cosgrlft TM-** Haemorrhagic induced changes in hemostasis and vascular Biology Blood Coagul Fibinolisis 2000,11,461 -483.
14. **Peters CJ, Lin CT, Anderson GWJo, Marrll JB, Jahrlng PD -** Pathogenesis of viral haemorrhagic fevers, Rev Infect Dis 1989,11 (suppl 4), S743-S749.
15. **Marrll JC, jennlng GB, Casgrlff TM, Gibbs PH, Peters JC -** Prevention of Rift Walley Fever in rhesus monkeys with interferon alfa. Rev Infect Dis, 1989,11 (supl 4), S815-825.
16. **lejer CG, Laxmana Raor, Wak TH, Naraslmka Marthy DP -** Pathogenenis findings in 3 fatal human cases of Kyasanur Forest Disease. Indian J Med Sci, 13,1011-1022.
17. **lohanson EJaax N, White J, Jahvlng P -** Lethal experimenthal infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. Int J Exp Pathol, 1995,75,227-236.
18. **Mayenebe-Taenfum J J, Klpasa M, Klyungn C, Colebunders R -** ebola outbreak in Kikwit Democratic Republic of the Congo Discovery and Control measures, J. Infect Dis, 1**999,179** (supl 1) **S259-263.**
19. Update management of patients with suspected viral hemorhagic fever MMWR, Morb mortal Wekly Rep, 1995,44,475-479.

McCormick JB, King U, Webb PA et al - Lassa Fever effective therapy with ribavirin. N. Engl J. Med, 1986,314,20-26.

BOLILE INFECȚIOASE, ABORDARE ACTUALĂ; LEGISLAȚIA SPECIFICĂ BOLILOR INFECȚIOASE

Bolile infecțioase - Abordare actuală

I. Dimensiunea epidemică actuală a bolilor infecțioase

In majoritatea cazurilor, „marile epidemii" au omorât mult mai mulți oameni decât războaiele; aproape un sfert din populația Europei, la acea vreme (25 milioane) a murit de epidemia de pestă din secolul al XIV-lea (1).

Se estimează că: variola, rujeola, gripa, tifosul și pesta bubonică au omorât 95% din populația nativilor americani precolumbieni (2) și că în cursul epidemiei de gripă din anii 1918-1919 au murit 21 milioane de oameni (3).

Date recente susțin că în Statele Unite decedează anual prin boli infecțioase aproximativ 130.000 oameni deși, datorită progreselor obținute în combatere, aceste boli nu mai ocupă prima poziție printre cauzele de deces (4, 5).

Dintre cele 51 milioane de decese produse de cauze diferite, înregistrate la Organizația Mondială de Sănătate (OMS) în anul 2000,17,8 milioane au survenit prin boli infecțioase. Organizația mondială apreciază că dintre cei 1415 agenți infecțioși patogeni cunoscuți în prezent, cel puțin 22 sunt foarte periculoși (6).

Prevenirea epidemiilor determină „provocări mai importante" decât în trecut. Răspândirea largă și transmiterea rapidă a bolilor infecțioase este favorizată de:

1. globalizarea călătoriilor și comerțului;

2. creșterea numărului orașelor cu populație de milioane de locuitori;chiar și în societățile contemporane, populația trăiește în strânsă proximitate cu animalele; unele dintre bolile severe umane provin de la animale (2).

II. **Amenințările cu epidemiile apărute și dezvoltate natural sunt amplificate de cele asociate bioterorismului (7)**

Se poate formula concluzia că: în condițiile în care, în ultimul deceniu, dezvoltarea armelor biologice a determinat conștientizarea distinctă, particulară a bolilor infecțioase, bioterorismul ar putea fi considerat o componentă (indusă de oameni) a domeniului extins al bolilor infecțioase (8). In consecință, se abordează împreună (unitar) bolile infecțioase dezvoltate natural și evoluția „armelor biologice" ca domeniu extins al bolilor infecțioase. Bolile infecțioase dezvoltate natural și actele deliberate de bioterorism generează deopotrivă amenințări pentru siguranța (securitatea) națională (9).

III. **Evoluția epidemiologica naturală a bolilor infecțioase în România**

Evoluția epidemiologică naturală a bolilor infecțioase în România a urmat traseele generale ale zonei geografice din care România face parte. în decursul anilor au fost înregistrate succese în combaterea bolilor infecțioase datorate, în principal, abordării situației epidemiologice autohtone de „către personalități științifice de prim rang în microbiologie, epidemiologie și clinica bolilor infecțioase". Dintre succesele obținute în România în acest domeniu citățm doar pentru exemplificare: „Experiența românească în combaterea Holerei" de către Prof. Ioan Cantacuzino, „Eradicarea malariei" Prof. Mihail Cincă, „Clinica și terapia bolilor infecțioase" Profesorii: Mironescu, Balș, Stroe, Voiculescu, Silvia Bruckner, Slăti- neanu, Maria Franke, Gavrilă, Bușilă; controlul epidemiologie al difterici, tusei convulsive și tetanosului, al rujeolei datorită

preparării vaccinului românesc antirujeolic, al holerei în anii '80 (Tulcea și Constanța), cea mai scăzută morbiditate prin tuberculoză (în jur de 50 O/oooo) în anii 1984-1985.

Spre sfârșitul secolului al XX-lea și în primul deceniu al secolului XXI o „diminuare inacceptabilă" a supravegherii antiepidemice și concentrarea pe produse de import în activitatea antiepidemică, incontestabil mai performante, dar inabordabile financiar la nivelul necesarului, și transferarea responsabilității epidemiologice către „alte sectoare ale structurilor sanitare", diminuarea drastică a numărului epidemiologiilor, relaxarea programului de vaccinare ș.a. au avut ca rezultat poziționarea României pe primul loc în Europa în: infecția cu mycobacterii; virusurile hepatitice; infecția HIV la copii; bolile transmise sexual.

IV. Data de 4 Octombrie 2001, data confirmării „Atacului cu B. Antracis 2001 US", a impus **„un moment de reflecție"** în ceea ce privește responsabilitatea Asigurării Securității Sanitare Naționale, capacitatea de pregătire și răspunsul structurilor sanitare de Sănătate Publică și Asistență Medicală față de amenințările cu un atac sau chiar Război cu Arme biologice (11).

Atitudinea față de utilizarea armelor chimice și biologice (arme de distrugere în masă) a împărțit lumea în două:

1. Cei care recurg la astfel de mijloace (organizațiile teroriste și statele care le susțin).
2. Cei care luptă împotriva utilizării acestor mijloace de distrugere în masă.

In anul 1993 în evaluarea Oficiului de Tehnologie al Congresului Statelor Unite, s-a estimat că prin răspândirea a 100 kg de spori de Antrax sub formă de aerosoli deasupra orașului Washington D.C. ar putea rezulta aproximativ 130.000 - 3.000.000 morți; o armă cu consecințe (decese) similare unei bombe cu hidrogen (10).

V. **Reacția organismelor competente** din Statele Unite, după răspândirea prin Serviciul Poștal Federal SUA (în plicuri) a sporilor de B. Anthracis, nu s-a lăsat

așteptată.

In urma atacului terorist asupra Centrului Mondial al Comerțului din New-York și a Pentagonului din 11 Septembrie 2001 și a confirmării primului caz de Antrax transmis pe cale respiratorie, 4 Octombrie 2001 (7, 11) în Statele Unite, s-a adoptat o „poziție nouă" față de bolile infecțioase: „Atenția a fost orientată către necesitatea de a detecta și a reacționa rapid și competent față de bioterorism, dar similar și față de epidemiile naturale apărute în evoluția bolilor infecțioase" (7, 9).

La cererea Centrului de Control și Combatere a Bolilor (CDC) Atlanta, Georgia, Centrul pentru Legislație și Sănătate Publică al Universităților Georgetown și John Hopkins a propus: „The Model Emergency Health Power Act" sau pe scurt „Model Act" (11), după ce au evaluat situația în colaborare cu Organismele Naționale care reprezentau: Guvernatorii, Legislatorii, Imputemi- cițiigenerali și membrii Comisiilor de Sănătate Publică. Prin acest act se legiferează investirea „factorilor de Stat", cu puterea de a acționa în vederea detectării și controlului unei posibile epidemii, „potențial catastrofice" și în același timp să protejeze drepturile și libertățile individului (7).

The Model Act este structurat în așa fel încât, prin lege să se asigure funcționarea a 5 domenii de bază ale Sănătății Publice (7):

a. Pregătirea, planificarea complexă, asigurarea răspunsului față de urgențele de Sănătate Publică;
b. Supravegherea, detectarea și urmărirea urgențelor din Sănătatea Publică;
c. Managementul: vaccinărilor, produselor farmaceutice, spitalelor, capacității de a elimina riscurile în Sănătatea Publică.
d. Protecția persoanelor: obligația vaccinărilor, a efectuării testelor de diagnostic, izolarea și carantina (dacă este necesar);
e. Comunicarea între instituțiile implicate, informarea clară și competentă a publicu lui.

Model Act contribuie de asemenea cu un set larg,

modernizat de reglementări și cerințe precise pentru protejarea drepturilor persoanelor.

Legea reprezintă cheia care poate modifica, ameliora, actualiza structurile de Sănătate Publică și funcționarea acestora: „O democrație constituțională trebuie să întărească valorile comunitare dar și respectarea demnității persoanelor, toleranța grupurilor și aderența la principiile de drept" (7).

Abordarea complexă a luptei împotriva Bioterorismului reprezintă concretizarea funcționării structurilor de Sănătate Publică și de Asistență Medicală în caz de atac bioterorisf

„The Model State Emergency Health Power Act Planing for and Response Bioterorism and Naturally Occuring Infectious Diseases" pe scurt „The Model Act" reprezintă modalitatea de abordare complexă a luptei împotriva bioterorismului elaborat de Statele Unite ale Americii. In acest act este concentrată și sistematizată experiența în domeniu a Statelor Unite ca și efortul de adaptare la situația epidemiologică mondială marcată de primul atac terorist cu B. Anthracis, fapt care „a necesitat imperios" adaptarea legislației în domeniul Sănătății Publice, drepturilor și libertăților individuale la prioritățile actuale ale securității sanitare a comunității.

In acest Program bolile infecțioase (inclusiv asistența medicală a bolnavilor) sunt abordate într-o manieră unitară, indiferent dacă sunt rezultatele epidemiilor naturale sau ale bioterorismului. Se face însă diferența între atacul bioterorist asupra efectivelor militare și a structurilor care le susțin și atacul bioterorist asupra populației civile în care răspunsul, efectele și responsabilitățile se asumă de către structurile statale civile, respectiv sanitare, abilitate cu managementul în domeniu.

Legislația specifică, responsabilitățile, informațiile și circulația acestora, subordonările, comunicarea cu populația, structurile și personalul implicat, logistica de susținere se stabilesc în funcție de particularitățilefiecărei țări.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anderson RM, May RM -** Infectious Diseases of Human Dinamics and Control. New-York, NY: Oxford University Press 1992.
2. Diamond J Guns, Guns, Germs and Steel New-York, NY: WW Norton and Co; 1999.
3. **Doebbellng B -** Influenza In: Wallace RB, ed Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine. 14th ed Stamford, Conn: Appeleton & Langue; 1998:107-112.
4. **Anderson RM**-Deaths: Leading Causes for **1999:** National Vital Statistics Reports: Volume **49,** No. 11 Myattsville, Md: National Center for Health Statistics; 2001, Awillable at: http//www.cdc./gov./ nehs/data/nvsr 49/nvsr 49/11 pdf. Acces ed April 2,2002.
5. The Global Infectious Diseases Threat and its implications for United States: Washington D.C.: National Inteligence Council; 2000. Publication NIE 99-17 D.
6. Sfidarea maladiilor infecțioase, Magazin, București, România, Nr. 5 (2360), 30 Ianuarie 2003, pag. 7; http//www.magazin. ro
7. **Gostln O Lawrence, Spasln W Jason, Teret P Stephen et al -** The Model State Emergency Health Powers Act Planing forând Response to Bioterrorism and Naturally Occuring Infectious Diseases, JAMA August, 7,2002 - Vol. 288, Nr. 5, pag. 622-628.
8. **CDR Alleen Marti, MD, MC, USN, Col. Richard m Couran, MD, PhD, J.P. MC, SUA -** Recent Chalenge in Infectious Diseases, Clinics in Laboratory Medicine, Vol. 21, Nr. 3, September 21, pag. 411 -420.
9. The Global Infectious Diseases Threat and its implications for the United States. Washington DC: National Inteligence Council, 2000, Publication NIE 99-D.
10. **Ingles by TV, Henderson DA, Bartllet JG, et al -** Antrax as a biological Weapon: medical and Public Health Management. JAMA 1999; 281:1735-1745.
11. Center for Law and the Public's Health at Georgeetown and Johns Hopkins Universities. The Model State Emergency Health Powers Act Washington DC. 2001 Available at: http//www.public health law. Net Accesed, April 4,2002.

Osterholm MT, Schwartz J - What America Need to Know to survive the Coming Bioterorist Catasstrophe. New-York, NY: Bantam Dell;2001

*Planul model de acțiune în caz de urgențe epidemiologice**

Valabil delà 21 decembrie 2001

O schița pentru dezbatere realizata de Centrul de Legislație și Sănătate Publică din Georgetown și Universitatea John Hopkins

Pentru Centrul de Control și Prevenție al Bolilor (CDC) pentru asistarea:

Asociației Naționale a Guvernatorilor (NGA)

Conferinței Naționale asupra Legislației Statale (NCSL) Asociației Inspectorilor Sanitari Statali sau Teritoriali (ASTHO) Asociației Naționale a Inspectorilor Sanitari Regionali și Orășenești (NACCHO)

Informații de contact :
Lawrence O. Gostin, J.D., L.L.D. (Hon)
Profesor și Director
Centrul de Legislație și Sănătate Publică
Centrul Universitar de Drept, Georgetown
600 New Jersey Avenue, N.W.
Washington, D.C., 20001
(202) 662-9373
gostin@law.georgetown.edu

* Membrii Asociației Naționale a Procurorilor Generali (NAAG) au acordat, și ei, sprijin și sugestii celor care au realizat Planul modeL Limbajul și conținutul acestei schițe a Planului model de acțiune în caz de urgențe epidemiologice la nivel de stat nu reprezintă politica sau punctele de vedere oficiale ale Centrului de Legislație și Sănătate Publică, CDC, NGA, NCSL, ASTHO, NACCHO, NAAG, sau alte agenții guvernamentale sau private, departamente, instituții sau organizații care au asigurat finanțarea și îndrumarea Centrului de Legislație și Sănătate Publică. Acest document preliminar este realizat cu scopul de a facilita și încuraja comunicarea între factorii de decizie asupra problemelor complexe puse de exercitarea autorității într-o stare de urgență.

Cuprins

Preambul
Articolul I
Secțiunea 101 **Titlu, concluzii, obiective și definiții** Titlu scurt
Secțiunea 102 Concluzii legislative
Obiective
Secțiunea 103 Definiții
Planificarea în caz de urgență epidemiologică
Secțiunea 104 Comisia de planificare în urgențele epidemiologice Planul de urgență
Articolul II epidemiologică
Secțiunea 201 a. Conținut
Secțiunea 202 b. Distribuție
c. Reevaluare
Articolul III **Măsuri de depistare și supraveghere a urgențelor epidemiologice**
Secțiunea 301 Raportarea
a. Boli sau situații amenințătoare la adresa sănătății
b. Farmaciști
c. Metodologia raportului
d. Boli ale animalelor
e. Laboratoare
f. Exercitarea atribuțiilor
Secțiunea 302 Supravegherea
a. Identificarea persoanelor
b. Interogarea persoanelor
c. Examinarea utilităților și a materialelor
d. Exercitarea atribuțiilor

Secțiunea 303	Schimbul de informații (comunicarea)
Articolul IV	**Declararea stării de urgență epidemiologică**
Secțiunea 401	Declarația Conținutul declarației
Secțiunea 402	Efectele declarației a. Măsuri de urgență
Secțiunea 403	b. Coordonare c. Identificare
Secțiunea 404	Exercitarea atribuțiilor Anularea declarației
Secțiunea 405	a. Ordin executiv b. Expirare automată c. Legislativul statal d. Conținutul ordinului de anulare
Articolul V	**Măsuri speciale în starea de urgență epidemiologică : managementul proprietății (infrastructurii)**
Secțiunea 501	Măsuri de urgență referitoare la utilități și materiale a. Utilități b. Materiale
Secțiunea 502	Accesul la și controlul utilităților și proprietății - generalități a. Folosirea materialelor și utilităților b. Folosirea utilităților de asistență medicală c. Controlul materialelor d. Controlul drumurilor și al spațiilor publice
Secțiunea 503	Administrarea, în siguranță, a reziduurilor infecțioase a. Măsuri adoptate b. Controlul utilităților c. Folosirea utilităților d. Identificare
Secțiunea 504	Administrarea, în siguranță, a rămășițelor umane a. Măsurile adoptate b. Intrarea în posesie c. Administrarea d. Controlul utilităților e. Folosirea utilităților

f. Etichetare
g. Identificare
Secțiunea 505 Controlul proviziilor medicale
a. Procurare
b. Raționalizare
c. Priorități
d. Distribuție
Secțiunea 506 Compensații
Secțiunea 507 Distrugerea proprietății
Articolul VI Măsuri speciale în starea de urgență epidemiologică : protecția persoanelor
Secțiunea 601 Protecția persoanelor
Examinarea și testarea medicală
Secțiunea 602 Vaccinare și tratament
a. Vaccinare
Secțiunea 603 b. Tratament
Secțiunea 604 Izolarea și carantina
a. Autorizații
b. Condiții și principii
c. Cooperare
d. Accesul în locațiile de izolare sau carantina
Secțiunea 605 Proceduri de izolare și carantină
a. Izolare și carantină temporară fără preaviz
b. Izolare și carantină cu preaviz
c. Eliberarea din izolare sau carantină
d. Proceduri
e. Asigurarea de către instanță a asistenței și consolidarea cererilor
Secțiunea 606 Prelevarea probelor de laborator; realizarea testelor
a. Etichetare
b. Contaminare
c. Rețeaua de prelevare
d. Investigații criminalistice
Secțiunea 607 Accesarea și dezvăluirea informațiilor medicale protejate
a. Accesarea
b. Dezvăluirea
Secțiunea Autorizarea și numirea personalului

608 sanitar
a. Furnizori de asistență medicală
b. Furnizori de asistență medicală din alte jurisdicții
c. Personalul însărcinat cu examinarea medicală și cea medico-legală
Articolul VII **Informații publice referitoare la starea de urgență epidemiologica**
Secțiunea 701 Răspândirea informațiilor
a. Mijloace de răspândire
b. Limbaj
c. Accesibilitate
Secțiunea 702 Accesul la personalul de susținere psihologică
Articolul VIII Diverse
Secțiunea 801 Cuprins
Reguli și regulamente
Secțiunea 802 Finanțări și cheltuieli
a. Transferul de fonduri
Secțiunea 803 b. Rambursări
c. Condiții
d. Cheltuieli
Secțiunea 804 Responsabilități
a. Imunitatea instituțiilor statale
b. Responsabilitățile persoanei civile
Secțiunea 805 Compensații
a. Confiscarea proprietății
Secțiunea 806
Secțiunea 807
Secțiunea 808
Secțiunea 809
Secțiunea 810
b. Acționarea în justiție
c. Nivelul compensațiilor împărțirea atributelor Anulări
Clauză de protejare
Legi conflictuale
a. Supremația legislației federale
b. Legi conflictuale anterioare

Data intrării în vigoare**Preambul**

După tragicele evenimente din 11 septembrie 2001, națiunea noastră a realizat că principala responsabilitate a guvernatorilor este aceea de a proteja sănătatea, siguranța și bunăstarea cetățenilor. Pericolele noi care apar inclusiv apariția sau revenirea unor boli infecțioase, și incidentele cu multe cazuri produc populației amenințări imediate.

Este necesară o nouă concentrare asupra prevenției, detecției, managementului și stopării urgențelor din Sănătatea Publică.

Amenințările din Sănătatea Publică, inclusiv cele cauzate de Bioterorism și Epidemii solicită (presupun) exercitarea funcțiilor esențiale guvernamentale

întrucât fiecare stat este responsabil pentru apărarea sănătății, siguranței și bunăstării propriului popor, statul și guvernele locale trebuie să fie capabile să răspundă rapid și eficient urgențelor în Sănătatea Publică.

Planul Model de acțiune al autorităților Statului în urgențele din Sănătatea Publică învestește, cu puterile specifice necesare, guvernatorii statelor și autoritățile de Sănătate Publică.

Actul solicită întocmirea unui plan complex pentru a asigura un răspuns corespunzător în cazul unei urgențe în Sănătatea Publică; aceasta facilitează detecția precoce a urgenței în sănătate prin autorizarea colectării și raportării de date și asigură investigarea imediată, prin garantarea accesului la informațiile sanitare individuale, în circumstanțele specifice. In cursul urgențelor de Sănătate Publică, oficialii statali și locali sunt autorizați să folosească corect proprietatea necesară pentru îngrijiri, tratament, cazarea bolnavilor și pentru distrugerea facilităților contaminate sau a bunurilor materiale. Ei sunt, de asemenea, împuterniciți să asigure îngrijire, testări și tratament, vaccinării persoanelor care sunt bolnave sau care au fost expuse la o boală transmisibilă (contagioasă) și să separe bolnavii afectați de populația generală, pentru a întrerupe transmiterea.

In același timp „Actul" recunoaște capacitatea statului de a răspunde la o urgență în Sănătatea Publică, respectând demnitatea și drepturile persoanelor.

Exercitarea împuternicirilor în urgențele în Sănătatea Publică, este destinată să promoveze binele comun. Abilitările în urgențe *Planul model de acțiune m caz de urgențe epidemiologice /* 243 trebuie să fie ancorate într-o înțelegere detaliată a amenințărilor din Sănătatea Publică și transmiterea bolilor conduse de principiile justiției; statul și guvernele locale, au sarcina să acționeze cu toleranță față de grupurile individuale. Actul cere ca în cursul unui eveniment, exercitarea împuternicirilor de urgență să asigure drepturile civile, libertățile și nevoile persoanelor expuse sau infectate, care vor fi protejate la maximum posibil în concordanță cu scopul primar de a controla amenințările din sănătate.

Legile din Sănătatea Publică, Justiția noastră, în mod tradițional, cumpănesc între binele comun și libertățile individuale civile.

Așa cum judecătorul Harlan a scris „in the Seminel United States Supreme Court case Jacobson V. Massachusettes": „întregul popor trebuie să se unească cu fiecare cetățean și fiecare cetățean cu popul întreg, ca fiecare să fie guvernat prin legi sigure pentru binele comun". „Actul" asigură un astfel de echilibru. El îi asigură pe oficialii statali și locali cu capacitatea (abilitatea) de a preveni, detecta, conduce și apoi stopa urgențele din Sănătatea Publică fără a interfera inadecvat cu drepturile și libertățile civile. Actul caută să asigure un răspuns eficient și la timp pentru urgențele din Sănătatea Publică și în același timp acordă respect pentru persoanele din toate grupurile.

Cu toate că modernizarea legii Sănătății Publice este o parte importantă a protecției populației în cursul urgențelor din Sănătatea Publică are nevoie ea însăși de transformări (modificări). Pregătirea pentru urgențele din Sănătatea Publică necesită o forță de muncă sanitară în Sănătatea Publică bine pregătită, sisteme eficiente de colectare a datelor și suficiente capacități de laborator.

Articolul I Titlu, concluzii, obiective și definiții

Secțiunea 101 Scurt Titlu

Acest document poate fi citat ca „Planul model de acțiune în caz de urgențe epidemiologice la nivel de stat"

Secțiunea 102 Concluzii legislative

Legislația statală susține că:

a. Guvernul trebuie să se străduiască mai mult pentru a proteja sănătatea, siguranța și bunăstarea generală a cetățenilor săi.Pericole noi, incluzând bolile infecțioase recurente și emergente, precum și incidentele cu numeroase victime civile, reprezintă amenințări serioase și imediate.
b. O reorientare a atenției asupra prevenției, depistării și controlării urgențelor epidemiologice este absolut necesară.
c. Amenințările la adresa sănătății publice, inclusiv cele cauzate de bioterorism, pot necesita adoptarea unor măsuri excepționale de către autoritățile guvernamentale.
d. Statul trebuie să aibă capacitatea de a răspunde rapid și eficient unei amenințări, potențiale sau reale, la adresa sănătății publice.
e. Exercitarea autorității în aceste situații trebuie să aibă ca scop binele comunității.
f. Măsurile de urgență ce vor fi luate trebuie fundamentate pe o înțelegere științifică aprofundată a amenințărilor la adresa sănătății publice și a modalităților de transmitere a bolilor contagioase.
g. Conducându-se după principiile justiției și ale antidiscriminării, este de datoria statului să acționeze cu dreptate și toleranță față de indivizi sau grupuri.
h. Drepturile cetățenilor la libertate, integritate corporală și intimitate trebuie respectate pe cât mai mult posibil în concordanță cu menținerea și protejarea sănătății și siguranței publice.
i. Acest document este necesar pentru a proteja sănătatea și siguranța cetățenilor statului.

Secțiunea 103 Obiective

Obiectivele acestui document sunt:

a. Solicitarea realizării unui plan cuprinzător care să asigure o reacție coordonată și adecvată în cazul unei urgențe epidemiologice.
b. Autorizarea raportării și a strângerii de informații și

documente, managementului proprietății, protejării persoanelor și accesului la comunicare.

c. Facilitarea depistării timpurii a unei urgențe medicale și autorizarea investigării imediate a acesteia prin acordarea accesului la informațiile medicale personale în circumstanțele prevăzute.
d. Acordarea instituțiilor statale și locale a autorității de a folosi și rechiziționa proprietatea privată dacă este necesară pentru îngrijirea, tratamentul, vaccinarea și îngrijirea pacienților precum și cea de a distruge materialele și utilitățile contaminate.
e. Acordarea instituțiilor statale și locale a autorității de a asigura îngrijire, tratament și vaccinare persoanelor bolnave sau care au fost expuse la boli contagioase, precum și de a separa persoanele afectate de restul populației pentru a întrerupe transmiterea bolii.
f. Asigurarea satisfacerii necesităților persoanelor infectate sau expuse, într-un mod adecvat și cât mai cuprinzător cu putință, luând în considerare că scopul principal este controlarea amenințărilor la adresa sănătății publice.
g. Acordarea instituțiilor statale și locale a mijloacelor de prevenție, depistare, acțiune și control a urgențelor epidemiologice, fără interferențe inutile cu drepturile și libertățile civile.

Secțiunea 104 Definiții

a. **Bioterorismul** reprezintă folosirea intenționată a oricărui microorganism, virus, substanță infecțioasă sau produs biologic ce poate fi fabricat prin biotehnologie sau a oricărei componente, de origine naturală sau artificială, a unui asemenea microorganism, virus, substanță infecțioasă sau produs biologic, cu scopul de a provoca moartea, îmbolnăvirea sau alte dereglări biologice ale oamenilor, animalelor, plantelor sau altor organisme vii, astfel încât să influențeze acțiunile guvernului și să se intimideze sau șantajeze populația civilă.

b. **Furnizor de asistență medicală** este orice persoană sau entitate care asigură servicii de asistență medicală precum, (dar nu numai), spitale, clinici și cabinete medicale, instituții de îngrijiri speciale, laboratoare medicale, medici, farmaciști, dentiști, asistente medicale, paramedici, tehnicieni de medicină de urgență și laboranți, lucrători pe ambulanțe.
c. **Boala contagioasă** este o boală infecțioasă care se poate transmite de la o persoană la alta.
d. **Rețeaua de prelevare** asigură metodologia de urmărire a probelor de laborator cu scopul de a asigura controlul și evidența acestora de la prelevarea inițială, până la utilizarea finală, realizându-se o supraveghere atentă a fiecărei etape începând cu colectarea, manevrarea, testarea, transportul, manipularea probelor și a rezultatelor testelor.
e. **Utilități de asistență medicală** reprezintă orice instituție, clădire sau agenție non-federală sau orice componentă a acestora, de natură publică sau privată profit sau non-profit), care are ca scop asigurarea de servicii medicale, tratament sau îngrijire, preventivă sau recuperatone, pentru populație. Această definiție include, (dar nu este limitată la) : unități chirurgicale ambulatorii, anumite agenții de sănătate, ospicii, spitale, infirmerii unități de asistență intermediară, centre de tratament renal, unități de asistență medicală pe termen lung, unități de asistență medicală, centre psihiatrice, unități ambulatorii, centre de sănătate publică, unități de reabilitare, unități rezidențiale de tratament și policlinici pentru adulți. De asemenea, se includ (dar nu se limitează la) următoarele proprietăți private, folosite în legătură cu cele specificate anterior: laboratoare, unități de cercetare, farmacii, spălătorii, unități de instruire și găzduire a personalului sanitar, unități de alimentație pentru pacienți și personalul sanitar, birouri și clădiri de birouri pentru persoanele ce acordă asistența medicală.

f. **Boala infecțioasă** este boala produsă de un organism viu sau alt patogen precum fungi, bacterii, paraziți, protozoare sau virusuri. O boală infecțioasă poate fi sau nu transmisibilă de la o persoană la alta sau de la animale sau insecte la oameni.

g. **Reziduuri infecțioase:**

i. **reziduurile biologice** includ: sânge și produse de sânge, excreții, exudate, secreții, supurații și alte umori, precum și materiale contaminate cu sânge sau fluide corporale.

ii. **culturi și alte materiale** includ: agenți etiologici și produse biologice asociate, precum culturile, plăcile de cultură și alte obiecte folosite pentru transferul, inocularea și amestecarea culturilor, deșeuri provenite din producția de seruri și vaccinuri vii sau atenuate care au expirat.

iii. **reziduurile patologice** includ: materiale bioptice și orice țesut uman, piese anatomice rezultate în urma procedurilor chirurgicale, obstétricale, de necropsie, autopsie sau manevre de laborator, precum și cadavre animale expuse la agenți patogeni în timpul cercetărilor sau excrementele ori alte deșeuri provenite de la aceste animale, mai puțin dinții, formaldehida sau alți agenți conservanți.

iv. **obiecte ascuțite** includ: ace, catetere i.v. cu ace atașate, bisturie, eprubete casabile sau seringi ce au fost scoase din ambalajele sterile originale.

h. Izolarea este separarea fizică și reținerea unui individ sau grupuri de indivizi care sunt infectate sau suspectate de a fi infectate cu o boală contagioasă sau posibil contagioasă față de restul populației, pentru a preveni transmiterea bolii.

i. **Personal de susținere psihologică** include (dar nu se limitează la) psihiatrii, psihologi, asistenți sociali și grupuri de asistență în situații de criză formate din voluntari.

j. **Miliția organizată** include Garda Națională Statală, garda națională a armatei, garda națională a aviației

sau orice altă forță militară organizată conform legilor acestui stat.

k. **Informații medicale confidențiale sunt** orice informații orale, scrise, electronice, vizuale sau de orice alt tip, care se referă la starea sănătății fizice și mentale, trecută, actuală sau viitoare, sau alte condiții, tratamente, servicii, produse achiziționate sau primirea de asistență medicală și care dezvăluie identitatea individului a cărui stare de sănătate este subiectul informației, sau dacă există argumente rezonabile că o astfel de informație ar putea fi folosită singură sau împreună cu alte informații care sunt sau ar trebui să fie disponibile cu scopul de a afla identitatea respectivului individ.

l. **Autoritatea de sănătate publică** este [se inserează titulatura principalei agenții, departament, divizie sau birou de sănătate publică a statului respectiv] orice agenție guvernamentală locală care acționează pentru protejarea sănătății populației; sau orice persoană direct autorizată să acționeze în numele [se inserează titulatura principalei agenții, departament, divizie sau birou de sănătate publică a statului respectiv] sau a oricărei alte agenții de sănătate publică.

m. **Urgența epidemiologică** este apariția sau amenințarea iminentă a unei boli sau condiții de sănătate care:

1. consideră că este provocată de:

i. bioterorism

ii. apariția unor noi sau anterior controlați ori eradicați agenți infecțioși sau toxine biologice

iii. [un dezastru natural]

iv. [un atac sau accident chimic]

v. [un atac sau accident nuclear]

2. presupune un mare risc de producere a uneia din următoarele situații:

i. un mare număr de decese în rândul populației afectateun mare număr de incapacitări grave sau de lungă durată în rândul populației afectate

ii. expunerea pe scară largă la un agent infecțios sau toxic care presupune un risc mare de afectare a unui număr ridicat de persoane

n. **Autoritatea de siguranță publică** este [se inserează titulatura celei mai importante agenții, departament, divizie sau birou de siguranță publică din acest stat]; sau orice altă agenție guvernamentală locală care acționează cu scopul de a proteja siguranța publică; sau orice persoană direct autorizată să acționeze în numele [se inserează titulatura celei mai importante agenții, departament, divizie sau birou de siguranță publică din acest stat] sau orice altă agenție locală.

o. **Carantina** este separarea fizică și reținerea unui individ sau grup de indivizi care au fost sau există posibilitatea să fi fost expuși la o boală contagioasă sau posibil contagioasă și care nu prezintă semne sau simptome ale acesteia față de restul populației cu scopul de a împiedica transmiterea bolii.

p. **Probele de laborator** includ, (dar nu se limitează la) sânge, spută, urină, scaun, alte fluide corporale, reziduuri, țesuturi sau culturi, necesare pentru efectuarea testelor de diagnostic.

q. **Testele** includ, (dar nu se limitează la) orice analiză în scop diagnostic sau investigațional necesar pentru prevenirea răspândirii unei boli și pentru protejarea sănătății, siguranței și bunăstării populației.

r. **Tribunalul** este instanța aparținând districtului în care s-a produs izolarea sau carantina și care este desemnată de Planul de Urgență Epidemiologică conform Articolului II al acestui document, sau instanța din districtul în care s-a declarat starea de urgență epidemiologică.

Rezumat legislativ: Definiția „biotcrorismului" a fost adaptată după cea diril8 U.S.C.A §178 (West 2000) și după cele folosite de Biroul de Evidență Generală. Definițiile pentru „rețea de prelevare", „probe de laborator", și „teste" au fost adaptate după ALA CODE § 25-5-331 (2000). Definiția pentru „utilități de asistență medicală" a fost adaptată după ARK. CODE ANN. § 20-13-901 (Michie 2000); CAL. BUS. § PROF. CODE § 4027 (West

2001);FLA STAT. ANN. § 159.27 (West 2000). Definiția pentru „furnizor de asistență medicală" afost adaptată după OKLASTAT.ANN

tit.74 § 1304 *(West 2001). Definiția pentru „reziduuri infecțioase" a fost adaptată după OR REV.STAT. § 459.386 (1999). Definiția pentru „miliția organizată" a fost adaptată după NZ CLS MILITARY § 1 (2001), MISS.CODE ANN § 31-1-1 (2001), O.C.G.A. § 38-2-2 (2000) și CONN.GEN.STAT: § 27-141. Definițiile pentru „autoritatea de sănătate publică" și „informații medicale confidențiale" au fost adaptate după LAWRENCEO. GOSTIN AND JAMES HODGE, JR THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999. Definiția „urgenței epidemiologice" a fost adaptată după ACOLO. REV. STAT. ANN. § 24-32-21031.5) (West 2001).*

Articolul II Planificarea în caz de urgență epidemiologică

Secțiunea 201 Comisia de planificare în caz de urgențe epidemiologice

Guvernatorul trebuie să numească Comisia de Planificare în caz de Urgențe Epidemiologice „Comisia"), formată din conducătorii statului sau reprezentanții lor, agențiile considerate de guvernator ca pregătite să reacționeze în situații de urgență epidemiologică, un grup reprezentativ de juriști ai statului, membrii ai legislativului și orice alte persoane alese de guvernator. Guvernatorul trebuie, de asemenea, să numească și conducerea Comisiei.

Rezumat legislativ. Secțiunea 201 este adaptată după ACOLO.REV.ST AT. ANN: § 24-32-2104 (West 2001); 2001 ILL. LAWS 73 (5).

Secțiunea 202 Planul de urgență epidemiologică

a. Cuprins. Comisia, în șase luni de la numirea sa, are obligația să furnizeze guvernatorului un plan de răspuns față de o urgență epidemiologică, incluzând precizări și îndrumări despre următoarele:

1. Informarea și comunicarea cu populația în timpul unei stări de urgență epidemiologică în concordanță cu acest document

2. Coordonarea centralizată a resurselor, forței de lucru și serviciilor, incluzând coordonarea reacției agențiilor statale, locale sau federale.Depistarea, procurarea, depozitarea, transportul, administrarea și distribuirea materialelor esențiale, incluzând, dar nu numai, materiale medicale, medicamente, vaccinuri, alimente, adăposturi, îmbrăcăminte și paturi.
3. Conformarea la prevederile de raportare din Secțiunea 301.
4. Activitatea continuă a sistemului juridic, incluzând, dacă este necesar, identificarea și instruirea personalului cu scopul de a funcționa ca judecători de urgență în cazuri privind măsurile de izolare sau carantină descrise în „Plan".
5. Metodele de evacuare apopulației, cazarea șihrănirea acesteia.
6. Identificarea și pregătirea furnizorilor de asistență medicală pentru diagnosticarea și tratarea persoanelor afectate de o boală infecțioasă.
7. Vaccinarea persoanelor în conformitate cu prevederile acestui document.
8. Tratamentul persoanelor care au fost expuse sau care suferă de o boală infecțioasă, care poate reprezenta cauza unei urgențe epidemiologice.
9. Debarasarea, în siguranță, de reziduurile infecțioase și rămășițele umane în conformitate cu prevederile „Planului".
10. Controlul eficient și sigur al persoanelor izolate sau în carantină, vaccinate, testate sau tratate în cursul unei stări de urgență epidemiologică.
11. Depistarea sursei și a consecințelor infecției
12. Asigurarea că fiecare oraș și regiune a statului stabilesc următoarele:

i. locații unde vor fi izolate sau plasate în carantină persoanele afectate, în conformitate cu prevederile acestui document
ii. locații unde se vor distribui materiale medicale, hrană și alte obiecte de strictă necesitate către populație.

iii. locații unde poate fi cazat și hrănit personalul de sănătate publică și cel de intervenție în caz de urgență.
iv. șosele și mijloace de transport pentru persoane și materiale.

b. **Distribuție.** Comisia va distribui acest plan celor care vor fi responsabili de aplicarea sa, altor persoane interesate, precum și publicului larg, urmărind concluziile și comentariile lui.
c. **Reevaluare.** Comisia trebuie să reevalueze anual acest plan pentru a reacționa cât mai bine la o urgență epidemiologică.

Rezumat legislativ: Secțiunea 202 este adaptată după ACOLO. REV. STAT. ANN. § 24-32-2104 (West 2001); ILL. LAWS 73 (5).

Articolul III Măsuri de depistare și supraveghere a urgențelor epidemiologice

Secțiunea 301 Raportarea

a. **Boli sau alte condiții de sănătate.** Furnizorul de asistență medicală, medicul legist sau examinatorul medical trebuie să raporteze orice caz al unei persoane care prezintă o boală sau o condiție de sănătate ce poate cauza o potențială urgență epidemiologică. Bolile și condițiile de sănătate ce trebuie raportate includ, (dar nu sunt limitate la) bolile cauzate de agenții biologici menționați în 42 C.F.R. § 72 app. A 2000 sau orice altă afecțiune menționată de autoritatea de sănătate publică.
b. **Farmaciștii.** în plus față de cererile anterioare, farmaciștii trebuie să raporteze creșterea neobișnuită a solicitărilor de medicamente, orice tipuri neobișnuite de rețete sau orice apelări neobișnuite la serviciile farmaciilor și care ar putea semnala o potențială urgență epidemiologică. Situațiile legate de prescripții ce necesită raportare includ, (dar nu numai):

1. o creștere neobișnuită a solicitărilor de rețete sau medicamente cu vânzare liberă pentru tratamentul unor afecțiuni pe care autoritatea de sănătate publică le

stabilește conform regulamentelor.
2. o creștere neobișnuită a prescripțiilor de antibiotice.
3. orice prescripție pentru tratamentul unei boli relativ neobișnuite sau care poate fi asociată cu bioterorismul.

c. **Metodologia raportului.** Raportul trebuie remis, pe cale electronică sau în scris, în cel mult douăzeci și patru de ore către autoritatea de sănătate publică. El trebuie să cuprindă cât mai multe din informațiile următoare: boala sau afecțiunea la care se referă raportul în cauză, numele pacientului, data nașterii, sexul, rasa, ocupația, adresa domiciliului și a locului de muncă inclusiv orașul și regiunea); numele și adresa furnizorului de asistență medicală, a legistului, a examinatorului medical și a persoanei care întocmește raportul dacă este alta decât cele menționate anterior; orice altă informație necesară pentru localizarea pacientului în vederea continuării investigațiilor. Pentru cazurile referitoare la mușcăturile de animale sau insecte, trebuie raportată locația probabilă a animalului sau a insectei respective, precum și numele și adresa oricărui proprietar cunoscut.

d. **Boli ale animalelor.** Orice medic veterinar, proprietar de animale, director al unui laborator de diagnostic veterinar sau orice persoană însărcinată cu îngrijirea animalelor trebuie să raporteze orice animal bolnav sau suspect de a avea o boală ce poate cauza o potențială urgență epidemiologică. Raportul trebuie remis, pe cale electronică sau în scris, în cel mult douăzeci și patru de ore către autoritatea de sănătate publică și trebuie să cuprindă cât mai multe din informațiile următoare: boala sau afecțiunea la care se referă raportul în cauză, localizarea probabilă a animalului în cauză, numele și adresa oricărui proprietar cunoscut, numele și adresa persoanei care a realizat raportul.

e. **Laboratoare.** Pentru prevederile acestei secțiuni definiția **„furnizorului de asistența medicală"** va cuprinde și laboratoarele medicale din afara statului, cu condiția ca acestea să fie în acord cu condițiile de

raportare ale statului. Rezultatele trebuie transmise de laboratorul care realizează testele, dar și laboratorul din interiorul statului, care transmite probele celui din afara statului, are sarcina de a raporta rezultatele.

f. **Exercitarea atribuțiilor.** Autoritatea de sănătate publică poate augmenta prevederile aceste Secțiuni în conformitate cu regulile și recomandările de exercitare a atribuțiilor existente.

Rezumat legislativ. în Secțiunea 301, limbajul folosit în subsccțiunile (a) - (d) sunt adaptate după 6 COLO. CODE REGS. § 1009-1, reg. 1. (WESTLAW în anul 2001), cu excepția listei de situații din (b) care a fost adaptată după Bioterrorism Readiness Plan: A Template for Healthcare Facilities (realizat de APIC Bioterrorism Task Force & CDC Hospital Infections Program Bioterrorism Working Group). Subsecțiunea (e) a fost adaptată după 6 COLO. CODE REGS. § 1009-1, reg. 3 (WESTLAW în anul 2001)

Secțiunea 302 Supravegherea

Autoritatea de sănătate publică trebuie să verifice existența cazurilor de boală sau a afecțiunilor care pot fi cauza unei potențiale urgențe epidemiologice, să investigheze toate aceste cazuri, să depisteze sursele de infecție și să asigure adoptarea unor măsuri de control adecvate, precum și să stabilească distribuția bolilor sau a altor afecțiuni. Pentru a îndeplini aceste sarcini, autoritatea de sănătate publică trebuie să abordeze persoanele expuse după cum urmează:

a. **Identificarea persoanelor.** Acționând conform informațiilor

obținute în concordanță cu Secțiunea 301, sau alte informații de încrfedere, autoritatea de sănătate publică trebuie să identifice persoanele despre care se crede că au fost expuse la o boală sau afecțiune ce poate cauza o eventuală urgență epidemiologică.

b. **Interogarea persoanelor.** Autoritatea de sănătate publică trebuie să sfătuiască și să interogheze asemenea persoane când acest lucru este necesar pentru a identifica persoanele expuse și a obține

informații referitoare la sursa și la răspândirea bolilor sau a altor afecțiuni. Asemenea informații cuprind numele și adresa, inclusiv orașul și regiunea oricărei persoane de la care s-a luat sau la care s-a transmis boala sau afecțiunea respectivă.

c. **Examinarea utilităților și a materialelor.** Autoritatea de sănătate publică trebuie, în scopuri examinatorii, să închidă, să evacueze sau să decontamineze orice utilitate, precum și să decontamineze sau să distrugă orice material când se suspectează întemeiat că respectivele utilități sau materiale pun în pericol sănătatea populației.

d. **Exercitarea atribuțiilor.** Autoritatea de sănătate publică poate augmenta prevederile aceste Secțiuni în conformitate cu regulile și recomandările de exercitare a atribuțiilor existente. Un ordin de aplicare a prevederilor acestei Secțiuni va fi imediat pus în aplicare de autoritatea de sănătate publică.

Rezumat legislativ. în secțiunea 302 textul principal despre „Supraveghere" a fost adaptat după CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 120575 (West 1996). Subsecțiunile (a) și (b) au fost adaptate dupăFLA. STAT. ANN. § 392.54 (West 1998); CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 120555 (West 1996); N.Y. COMP. CODES R. & REGS. tit. 10, § 2.6 (LEXIS 12 Oct. 2001).

Secțiunea 303 Schimbul de informații

Atunci când autoritatea de siguranță publică sau altă agenție guvernamentală, locală sau statală, află despre un caz de boală sau afecțiune ce trebuie raportată, despre un focar epidemic neobișnuit sau despre un eveniment neobișnuit, ce ar putea cauza o urgență epidemiologică, trebuie să anunțe imediat autoritatea de sănătate publică.

a. Atunci când autoritatea de sănătate publică află despre un caz de boală sau afecțiune ce trebuie raportată, un focar epidemic neobișnuit sau despre un eveniment neobișnuit, ce este suspectat că ar avea legătură cu bioterorismul, trebuie să anunțe imediat autoritatea de siguranță publică precum și autoritățile statale, atât cele sanitare cât și cele de securitate.
b. Schimbul de informații asupra unor cazuri de boală sau afecțiuni ce trebuie raportate, focare neobișnuite sau evenimente suspecte, între autoritatea de sănătate publică și cea de securitate, trebuie să se limiteze la cele asupra tratamentului, controlului, investigațiilor și prevenției unei urgențe epidemiologice.

Rezumat legislativ. Secțiunea 303 a fost adaptată după 6 COLO. CODE REGS. § 1009-1, reg. 6 WESTLAW în anul 2001).

Articolul IV Declararea stării de urgență epidemiologică

Secțiunea 401 Declarația

Starea de urgență epidemiologică poate fi declarată de către guvernator în cazul producerii unei „urgențe epidemiologice", așa cum este definită în Secțiunea 1-104 (m). înainte de a face această declarație, guvernatorul trebuie să se consulte cu autoritatea de sănătate publică și, eventual, cu alți experți de sănătate publică sau de altă natură, dacă este necesar. Guvernatorul poate decide să declare starea de urgență fără a se mai consulta cu autoritatea de sănătate publică sau alți experți dacă situația necesită o reacție promptă.

Rezumat legislativ. Secțiunea 401 este adaptată după conținutul COLO. REV. STAT. ANN. § 24-32-2104(3) (a), 4 (West 2001);

42 U.S.C.A. § 247d (WEST 1991 & Supp. 2001).

Secțiunea 402 Conținutul declarației. Starea de urgență epidemiologică va fi declarată printr-un ordin executiv care trebuie să specifice:

a. natura urgenței epidemiologice
b. subdiviziunile politice sau ariile geografice care fac subiectul declarației
c. condițiile de producere a urgenței epidemiologice
d. durata stării de urgență epidemiologică, dacă este mai mică de 30 de zile •
e. autoritatea de sănătate publică principală, responsabilă de urgență.

Rezumat legislativ. Secțiunea 402 a fost adaptată după COLO. REV. STAT. ANN. § 24-32-21044) (West 2001); 2001 LA. ACTS 1148

Secțiunea 403 Consecințele declarației

Declararea stării de urgență epidemiologică va declanșa reacția de răspuns și recuperare după dezastre a statului, precum și planurile de urgență locale și inter-jurisdicționale în subdivi- ziunea(ile) politice sau aria(ile) geografice afectate. Această declarație autorizează mobilizarea și utilizarea forțelor la care face referire planul de acțiune, precum și folosirea și distribuția proviziilor, echipamentelor, materialelor și utilităților colectate, stocate sau disponibile conform acestui document.

a. **Măsuri de urgență. în** timpul unei urgențe epidemiologice, guvernatorul poate lua următoarele măsuri:

1. Suspendarea prevederilor oricărui statut regulamentar ce stipulează procedurile de conducere a afacerilor statului sau a ordinelor, regulilor și regulamentelor oricărei agenții statale, dacă urmarea lor previne, împiedică sau întârzie adoptarea de către agenția de sănătate publică a măsurilor necesare incluzând achiziționarea celor necesare pentru a răspunde la o urgență epidemiologică, precum și dacă ele cresc

amenințarea la adresa sănătății publice.
2. Utilizarea tuturor resurselor guvernamentale și ale subdiviziunilor sale politice disponibile, în măsura necesară răspunsului la urgența epidemiologică.
3. Transferul conducerii personalului și al funcțiilor departamentelor și agențiilor statale pentru a realiza sau facilita programele de răspuns și recuperare referitoare la urgențele epidemiologice.
4. Mobilizarea unei părți întregii sau a întregii miliții organizate sub comanda statului. Ordinul de activare a acesteia trebuie să stipuleze motivele acestei mobilizări și obiectivele ce trebuie îndeplinite.
5. Acordarea sau solicitarea de ajutor către alte state, în conformitate cu orice înțelegere de urgență interstatală încheiată cu acest stat.
6. Solicitarea ajutorului guvernului în concordanță cu programele și regulamentele în vigoare.

b. **Coordonarea.** Autoritatea de sănătate publică trebuie să coordoneze toate aspectele răspunsului statului la o urgență epidemiologică. Ea va deține principala jurisdicție, responsabilitate și autoritate pentru:

1. Planificarea și executarea unei evaluări a stării de urgență, a liniștirii acesteia, precum și a capacității de răspuns și recuperare.
2. Coordonarea autorităților locale și statale în vederea răspunsului la o urgență epidemiologică.
3. Colaborarea cu autoritățile guvernamentale, oficialități ale altor state, companii sau alte organizații private.
4. Coordonarea operațiunilor de recuperare și a inițiativelor de atenuare a urgenței epidemiologice.
5. Organizarea activităților de informare publică cu privire la răspunsul față de urgența epidemiologică.

c. **Identificarea.** După declararea stării de urgență trebuie realizată cât mai rapid o identificare specială a personalului autorității de sănătate publică. Aceasta trebuie să indice autoritatea funcționarului de sănătate publică și atribuțiile acestuia în timpul stării de

urgență. Personalul sanitar va trebui să poarte această identificare la vedere.

Rezumat legislativ. Textul principal al secțiunii 403 a fost adaptat după ACOLO. REV. STAT. ANN. § 24-32-2104(5) (West 2001); 2001 ILL. LAWS 73(11). Secțiunea 403, subsccțiunea (a) a fost adaptată după 2001 ILL.LAWS 73(7); cu excepția paragrafului (4) care a fost adaptat după ARIZ:REV:STAT:ANN. § 26-172 (West 2000). Subsccțiunea (b) a fost realizată în concordanță cu Acordul de Asistență în Dezastre și Acordul Interstatal de Apărare Civilă și contra Dezastrelor a Statului Alaska, As. § 26.23.130. Subsccțiunea (c) a fost adaptată după KY. REV. STAT. ANN. § 39A.050(2)d) (LEXIS în anul 2001 Scss.).

Secțiunea 404 Exercitarea atribuțiilor

In timpul urgenței epidemiologice, autoritatea de sănătate publică poate solicita asistență pentru executarea ordinelor prevăzute în acest document de la autoritatea siguranței publice. Aceasta, la rândul ei, poate solicita ajutorul miliției organizate în scopul realizării ordinelor autorității sanitare.

Rezumat legislativ. Secțiunea 404 a fost adaptată după ARIZ. REV. STAT. ANN. § 26-172 (West 2000).

Secțiunea 405 Anularea declarației stării de urgență

a. **Ordinul executiv.** Guvernatorul va anula declarația stării de urgență epidemiologică printr-un ordin executiv în urma stabilirii că apariția bolii sau a altei afecțiuni, ce a declanșat criza, nu mai prezintă un risc crescut de producere a unui mare număr de victime, incapacitări severe sau pe termen lung, sau a riscului ridicat al afectării ulterioare a unui important număr de persoane din rândul populației afectate.
b. **Expirarea automata.** Dacă nu se încalcă nici una din prevederile acestui document, starea de urgență epidemiologică expiră automat după treizeci (30) de zile, doar dacă nu este reînnoită de către guvernator în conformitate cu standardele și procedurile stabilite anterior în acest Articol. Orice astfel de reînnoire va

expira și ea, după treizeci (30) de zile dacă nu este reînnoită de către guvernator în conformitate cu standardele și procedurile prevăzute în acest Articol.

c. **Legislativul statal.** Printr-un vot majoritar în ambele camere, legislativul statului poate anula declarația stării de urgență în orice moment începând de la data declarației și până când se ajunge la concluzia că apariția bolii sau a altei afecțiuni ce a declanșat criza, nu mai prezintă un risc crescut de producere a unui mare număr de victime, incapacitări severe sau pe termen lung, sau a riscului ridicat al afectării ulterioare a unui important număr de persoane din rândul populației afectate. O astfel de anulare decătre legislativ va prima asupra oricărei decizii de reînnoire luate de guvernator.

Conținutul ordinului de anulare. Toate ordinele sau acțiunile legislative ca anulează declarația unei stări de urgență epidemiologică, trebuie să indice natura urgenței zonale, ce a fost amenințată, și condițiile ce au făcut posibilă anularea acestei declarații.

Rezumat legislativ. Secțiunea 405 a fost adaptată după ACOLO. REV. STAT. ANN. §§ 24-32-2104(3)a), 4 (West 2001); 42 U.S.C.A. § 247d (West 1991 & Supp. 2001); 2001 LA. ACTS 1148.

Articolul V Măsuri speciale în starea de urgență epidemiologică: managementul infrastructurii

Secțiunea 501 Măsuri de urgență referitoare la utilități și materiale

Autoritatea de sănătate publică își poate exercita, pe parcursul stării de urgență epidemiologică, următoarele atribuții referitoare la utilități și materiale.

a. **Utilități.** închiderea, evacuarea directă și obligatorie, decontaminarea sau solicitarea decontaminării oricărei utilități despre care există argumente plauzibile că ar pune în pericol sănătatea publică.
b. **Materiale.** Decontaminarea sau solicitarea decontaminării sau a distrugerii oricărui material despre care există argumente plauzibile că ar pune în pericol sănătatea publică.

Rezumat legislativ. în Secțiunea 501, subsecțiunea (a) a fost adaptată după GA *CODE ANN. § 38+3+51 (1995); Subsecțiunea (b) a fost adaptată după COLO. REV. STAT. ANN. § 24+32+2104 (West 2001).*

Secțiunea 502 Accesul la - și controlul utilităților și proprietății - generalități

Autoritatea de sănătate publică poate exercita, pe parcursul stării de urgență, următoarele atribuții referitoare la utilități, materiale, drumuri și spații publice.

a. Folosirea materialelor și a utilităților. Procurarea, prin ordin judecătoresc sau altfel, construcția,

închirierea, transportul, depozitarea, administrarea, renovarea și distribuția materialelor și utilităților, în măsura necesară și justificată, pentru a putea răspunde unei urgențe epidemiologice, precum și dreptul de a intra imediat în posesia acestora. Aceste materiale și utilități includ (dar nu se limitează la): mijloace de comunicație și de transport; proprietăți imobiliare, carburanți, alimente și îmbrăcăminte.

b. **Folosirea utilităților de asistența medicală.** Solicitarea unităților de asistență medicală de a furniza servicii sau de a folosi utilitățile lor, dacă este necesar, pentru reacția în fața urgenței epidemiologice ca o condiție a autorizării și permisiunii de a-și continua activitatea în interiorul statului. Utilizarea unităților de asistență medicală pot include administrarea și supravegherea acestora de către autoritatea de sănătate publică, pe o perioadă limitată sau nelimitată, dar care nu va depăși niciodată termenul de anulare a declarării stării de urgență.
c. **Controlul materialelor.** Inspectarea, controlul, restricționarea, reglementarea prin raționalizarea și folosirea cotelor, interzicerea transporturilor, alocarea, utilizarea, vânzarea, dispensarea, distribuția sau transportul hranei, carburanților, hainelor și altor bunuri în măsura necesară pentru a face față unei urgențe epidemiologice.
d. **Controlul drumurilor și al spațiilor publice**

1. Stabilirea rutelor, a mijloacelor de transport și a destinațiilor în legătură cu evacuarea populației și aprovizionarea serviciilor de urgență.
2. Controlul și limitarea intrărilor și ieșirilor din zonele afectate sau amenințate, a deplasării populației, precum și a ocupării clădirilor din interiorul zonei respective în măsura necesară unui răspuns adecvat față de urgența epidemiologică.

Rezumat legislativ. în Secțiunea 502, subsecțiunile (a) și (b) sunt adaptate după GA. CODE ANN. § 38-3-51 (1995). Subsecțiunile (c) și (d) au fost adaptate după 2001 LA. ACTS

1148; 2001 ILL. LAWS 73; cu excepția (d)(2) care arc ca sursă și GA. CODE ANN. § 38-3-51 (1995).

Secțiunea 503 Administrarea, în siguranță, a reziduurilor infecțioase

Autoritatea de sănătate publică poate lua, pe parcursul stării de urgență, următoarele măsuri cu privire la administrarea, în siguranță, a deșeurilor infecțioase:

a. **Măsuri adoptate.** Adoptarea și realizarea măsurilor ce au ca obiectiv administrarea sigură a reziduurilor infecțioase în măsura necesară răspunsului la urgența ep id emio logică. Aceste măsuri includ, (dar nu se limitează la): colectarea, depozitarea, utilizarea, distrugerea, tratarea, transportul și debarasarea de reziduurile infecțioase.
b. **Controlul utilităților.** Solicitarea oricărei firme sau instituții autorizate de a colecta, depozita, utiliza, distruge, trata, transporta sau a se debarasa de reziduurile infecțioase în conformitate cu legile acestui stat. De asemenea, orice companie de salubritate are obligația de a accepta aceste deșeuri sau de a permite folosirea proprietăților acestora în măsura necesară unei reacții adecvate față de urgența epidemiologică, ca o condiție a autorizării și permisiunii de a-și continua activitatea în interiorul acestui stat. Folosirea acestor bunuri și utilități includ transferul administrării și supervizării lor către autoritatea de sănătate publică, pe o perioadă limitată sau nelimitată, fără a depăși data anulării declarației stării de urgență.
c. **Folosirea utilităților.** Administrarea, prin ordin judecătoresc sau altfel, a companiilor și utilităților autorizate să colecteze, depoziteze, utilizeze, distrugă, trateze, transporte sau să se debaraseze de reziduurile infecțioase în conformitate cu legile acestui stat, precum și a oricărei companii de salubritate sau a altor proprietăți de acest tip în măsura necesară răspunsului față de o urgență epidemiologică cu dreptul de a intra imediat în posesia acestora.

d. **Identificare.** Toți sacii, toate cutiile sau alte recipiente de depozitare a reziduurilor infecțioase vor fi identificate cu claritate, menționându-se conținutul și, dacă se cunoaște, tipul de deșeuri infecțioase.

Rezumat legislativ. în Secțiunea 503, subsccțiunea (d) a fost adaptată după OR. REV. STAT. § 459.390 (1999); MINN: STAT. ANN. § 116.782) (West 1997 & Supp. 2001); MONT. CODE ANN. § 75- 10-1005 (2001).

Secțiunea 504 Administrarea, în siguranță, a rămășițelor umane

Autoritatea de sănătate publică poate lua, pe parcursul stării de urgență, următoarele măsuri referitoare la administrarea, în siguranță, a rămășițelor umane.

a. **Măsuri adoptate.** Adoptarea și aplicarea măsurilor necesare pentru administrarea, în siguranță, a rămășițelor umane în măsura în care sunt necesare pentru un răspuns adecvat în fața unei urgențe epidemiologice. Aceste măsuri includ, (dar nu sunt limitate la): îmbălsămarea, înmormântarea, cremarea, îngroparea, dezgroparea, transportarea și debarasarea de rămășițele umane.
b. **Posesia.** Intrarea în posesia sau controlul oricăror rămășițe umane.
c. **Administrare.** Ordonarea dispunerii de rămășițele umane ale unei persoane care a decedat în urma unei boli contagioase, prin înmormântare sau cremare, în douăzeci și patru (24) de ore de la deces. în măsura posibilă, trebuie respectate credințele religioase, culturale, familiale și individuale, când se dispune de rămășițe umane.
d. **Controlul utilităților.** Solicitarea oricărei companii autorizate de îmbălsămare, înmormântare, cremare, îngropare, dezgropare, transport și debarasare de rămășițe umane în conformitate cu legile statului, în măsura necesară unei reacții adecvate față de urgența epidemiologică, ca o condiție a autorizării și permisiunii de a-și continua activitatea în interiorul acestui stat.

Folosirea acestor bunuri și utilități includ transferul administrării și supervizării lor către autoritatea de sănătate publică, pe o perioadă limitată sau nelimitată, fără a depăși data anulării declarației stării de urgență.

e. **Folosirea utilităților.** Administrare, prin ordin judecătoresc sau altfel, a companiilor autorizate de îmbălsămare, înmormântare, cremare, îngropare, dezgropare, transport și debarasare de rămășițe umane în conformitate cu legile statului, în măsura necesară a unei reacții adecvate față de urgența epidemiologică, cu dreptul de a intra imediat în posesia acestora.
f. **Etichetare.** Orice rămășițe umane, înainte de distrugerea lor, trebuie etichetate cu claritate menționându-se identitatea decedatului și cauza morții acestuia. Orice rămășițe umane ale unei persoane decedate în urma unei boli contagioase trebuie să aibă o etichetă externă, vizibilă, ce menționează că acestea sunt infectate și, dacă se cunoaște, boala contagioasă în cauză.

Identificare. Orice persoană responsabilă cu administrarea rămășițelor umane trebuie să țină o evidență, scrisă sau electronică, a acestora precum și a oricăror informații disponibile ce ar ajuta la identificarea decedatului, circumstanțele decesului și modul de debarasare. Dacă identificarea resturilor umane nu este posibilă înainte de dispunerea de acestea, o persoană autorizată trebuie, în măsura posibilă, să le amprenteze și să le fotografieze, să obțină informații de identificare dentară și să preleveze o probă de ADN. Toate informațiile strânse în conformitate cu acest paragraf trebuie transmise, cât mai rapid, autorității de sănătate publică.

Rezumat legislativ. în Secțiunea 504, subsecțiunea (a) este adaptată după CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 102115 (West 1996); GA. CODE ANN. § 43-18-72(b) (1999). Subsecțiunea (b) a fost adaptată după CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 120140 West 1996). Subsecțiunea (c) a fost adaptată după OHIO REV. CODE ANN. § 3707.19 (Anderson 1999). Subsecțiunea (d) este adaptată după KY. REV. STAT. ANN. § 39F.0204) (LEXIS în Sess. 2001). Subsecțiunea (f) este adaptată după LA. REV. STAT. ANN. § 40:1099.1 (West 2001). Subsecțiunea g) a fost adoptată după OHIO REV. CODE ANN. § 313.8 (Anderson 1998 & Supp. 200)

Secțiunea 505 Controlul proviziilor medicale

a. **Procurare.** Autoritatea de sănătate publică poate achiziționa și distribui anti-toxine, seruri, vaccinuri, agenți imunizatori, antibiotice și alți agenți farmaceutici sau materiale sanitare care sunt considerate necesare pentru pregătirea răspunsului față de o urgență epidemiologică, fără a avea nevoie de alte autorizații legislative.

b. **Raționalizare.** Dacă starea de urgență epidemiologică duce la o lipsă, la nivel statal sau regional, a produselor prevăzute la punctul a), chiar dacă acest produs a fost achiziționat sau nu de către autoritatea de sănătate publică, aceasta poate controla, restricționa și reglementa, prin raționalizarea și folosirea cotelor,

interzicerea transporturilor, a distribuției, utilizării, vânzării, oricărui produs necesar pentru protecția sănătății publice, a siguranței și a bunăstării populației acestui stat.

Priorități. Când se va face raționalizarea sau se vor lua alta decizii referitoare la aprovizionare și distribuție, autoritatea de sănătate publică poate acorda prioritate furnizorilor de asistență medicală, personalului de răspuns la dezastre și personalului de pompe funebre.

c. **Distribuție.** în timpul unei urgențe epidemiologice, autoritatea de sănătate publică poate procura, depozita și distribui orice anti-toxine, seruri, vaccinuri, agenți imunizanți, antibiotice și alți agenți farmaceutici sau materiale sanitare localizate în acest stat, în măsura necesară răspunsului la urgența epidemiologică, cu dreptul de a intra imediat în posesia acestora. Dacă urgența epidemiologică afectează mai multe state, nici o prevedere a acestei Secțiuni nu poate fi interpretată în sensul de a permite autorității de sănătate publică să obțină antitoxine, seruri, vaccinuri, agenți imunizanți, antibiotice sau alți agenți farmaceutici ori alte materiale sanitare cu scopul de a acumula aceste materiale sau de a preveni distribuția echitabilă și corectă a acestora între statele afectate.

Rezumat legislativ. în Secțiunea 505, subsecțiunea (a) este adaptată după N.H. REV.STAT. ANN § 141-C-17 (1996). Subsecțiunea (b) a fost adaptată după CONN.GEN. STAT. ANN. § 42-231 (West 1958)

Secțiunea 506 Compensații

Statul va plăti compensații doar proprietarilor utilităților și materialelor rechiziționate pe baze legale de către autoritatea de sănătate publică, cu scopul de a fi utilizate, temporar sau permanent, în conformitate cu prevederile menționate în Secțiunea 805 a acestui document. Nu se vor acorda compensații pentru utilitățile sau materialele care sunt închise, evacuate, decontaminate sau distruse, deoarece există argumente rezonabile că acestea ar pune în pericol sănătatea publică, în concordanță cu Secțiunea 501.

Secțiunea 507 Distrugerea proprietății

În limitele permise de protejarea sănătății publice, înainte de distrugerea oricărei proprietăți, în conformitate cu acest articol, autoritatea de sănătate publică trebuie să adopte procedurile civile adecvate împotriva proprietății respective, în conformitate cu legile existente, cu hotărârile luate de instanțele judecătorești din acest stat sau orice alte reglementări emise de acestea în timpul stării de urgență. Orice proprietate rechiziționată de către autoritatea de sănătate publică prin aceste proceduri, după intrarea în vigoare a hotărârii, trebuie distrusă în modul indicat de instanță.

Articolul VI Măsuri speciale în starea de urgență epidemiologică: protecția persoanelor

Secțiunea 601 Protecția persoanelor

In timpul urgenței epidemiologice, autoritatea de sănătate publică trebuie să folosească orice mijloace disponibile pentru a preveni transmiterea bolilor infecțioase și pentru ase asigura că toate cazurile de afecțiuni contagioase sunt controlate și tratate adecvat.

Rezumat legislativ. în Secțiunea 601, textul ce urmează după titlul „Protecția persoanelor" a fost adaptat după CAL.HEALTH & SAFETY CODE § 120575 (West 1996).

Secțiunea 602 Examinarea și testarea medicală

In timpul unei urgențe epidemiologice, autoritatea de sănătate publică poate realiza examinări fizice și/sau teste necesare pentru diagnosticarea și tratarea persoanelor.

a. Examinările medicale și testările pot fi efectuate de persoane calificate, autorizate de către autoritatea de sănătate publică.
b. Examinările medicale și testările nu trebuie, în măsura posibilă, să producă rănirea persoanei afectate.
c. Autoritatea de sănătate publică poate izola sau plasa în carantină, conform Secțiunii604, orice persoană al cărei refuz de a fi examinată sau testată provoacă nesiguranță cu privire la faptul dacă individul în cauză a fost expus sau infectat cu o boală contagioasă sau

posibil contagioasă sau dacă pune în pericol sănătatea publică.

Rezumat legislativ. Secțiunea 602 a fost adaptată după CAL. HEALTH & SAFRTY CODE § 120580 (West 1996 & Supp. 2001); CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 120540 (West 1996); N.Y. COMP. CODES R. & REGS. tit. 10 § 2.5 (LEXIS în 12 Oct. 2001)

Secțiunea 603 Vaccinare și tratament

a. In timpul unei urgențe epidemiologice, autoritatea de sănătate publică trebuie să adopte următoarele măsuri de urgență față de populație, în vederea unei reacții adecvate la starea de urgență.**Vaccinarea.** Vaccinarea persoanelor ca măsură de protecție împotriva bolilor infecțioase și pentru a preveni răspândirea afecțiunilor contagioase sau posibil contagioase.

1. Vaccinarea trebuie realizată de personal calificat, autorizat de autoritatea de sănătate publică.
2. Administrarea vaccinului nu trebuie, în măsura posibilă, să provoace rău persoanei afectate.
3. Pentru a preveni răspândirea unei boli contagioase sau posibil contagioase, autoritatea de sănătate publică poate izola sau plasa în carantină, conform Secțiunii 604, persoanele care nu sunt capabile sau care nu doresc, din motive medicale, religioase sau personale, să se supună vaccinării, așa cum prevede această Secțiune.

b. **Tratamentul.** Se tratează persoanele expuse sau infectate cu boala respectivă.

1. Tratamentul trebuie administrat de către personal calificat, autorizat de către autoritatea de sănătate publică.
2. Tratamentul nu trebuie, în măsura posibilă, să provoace rău persoanei afectate.
3. Pentru a preveni răspândirea unei boli contagioase sau posibil contagioase, autoritatea de sănătate publică poate izola sau plasa în carantină, conform Secțiunii 604, persoanele care nu sunt capabile sau care nu doresc, din motive medicale, religioase sau personale, să se supună tratamentului, așa cum prevede această Secțiune.

Rezumat legislativ. Secțiunea 603 a fost adaptată după CAL. HEALTH ' & SAFETY CODE §§ 120175, 120575,120605 (West 19096); CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 120580 (West 1996 & Supp. 2001).

Secțiunea 604 Izolarea și carantina

a. **Autorizații.** In timpul urgenței epidemiologice,

autoritatea de sănătate publică poate izola conform definiției pentru „izolare" din Secțiunea 103 h) sau plasa în carantină conform definiției pentru „carantină" din Secțiunea 103 h) orice persoană sau grup de persoane. Acestea sunt persoanele și grupurile ce nu au fost vaccinate, tratate, testate sau examinate așa cum se prevede în Secțiunile 602 și603. Autoritatea de sănătate publică poate, de asemenea, să stabilească și să administreze locațiile de izolare sau de carantină și să stabilească regulile. Refuzul de a urma aceste reglementări, ordine sau prevederi reprezintă o contravenție.

b. **Condiții și principii.** Autoritatea de sănătate publică trebuie să se conformeze următoarelor condiții și principii când va lua măsura de izolare sau de plasare în carantină a persoanelor sau grupurilor de persoane:

1. Izolarea sau carantina nu trebuie să fie mai restrictivă decât este necesar pentru a preveni răspândirea bolilor contagioase sau posibil contagioase către restul populației. Ele pot cuprinde, (dar nu sunt limitate la), interdicția părăsirii domiciliului sau a altor instituții publice sau private.
2. Persoanele izolate trebuie găzduite separat de cele aflate în carantină.
3. Starea de sănătate a persoanelor izolate sau aflate în carantină trebuie monitorizată regulat pentru a se determina dacă mai este nevoie de izolare sau carantină.
4. Dacă o persoană aflată în carantină devine infectată sau se suspectează că ar fi infectată cu o boală contagioasă sau posibil contagioasă, ea trebuie imediat izolată.
5. Persoanele izolate sau în carantină trebuie eliberate imediat ce nu mai prezintă un risc mărit de a transmite boala contagioasă sau posibil contagioasă.
6. Necesitățile persoanelor izolate sau în carantină trebuie satisfăcute, într-un mod sistematizat și competent. Ele pot include, (dar nu se limitează la): asigurarea hranei

adecvate, a îmbrăcămintei, adăpostului și mijloacelor de comunicare pentru cei izolați sau în carantină, și pe lângă acestea, tratament și asistență medicală calificată.

7. Clădirile folosite pentru izolare și carantină trebuie administrate într-o manieră sigură și igienică, concepută astfel încât să prezinte un risc cât mai scăzut de transmitere a infecției sau de producerea altor suferințe celor izolați sau aflați în carantină.
8. In măsura posibilă, se vor lua în considerare credințele religioase și culturale atunci când se vor satisface nevoile persoanelor afectate și când se vor stabili și menține măsurile de izolare și de carantină.

c. **Cooperarea.** Persoanele care sunt izolate sau în carantină trebuie să se supună ordinelor și regulilor autorității de sănătate publică și trebuie să nu părăsească locațiile de izolare sau carantină. Orice încălcare a acestor prevederi reprezintă o contravenție.

d. **Accesul în locațiile de izolare sau carantină.**

1. **Accesul autorizat.** Autoritatea de sănătate publică poate autoriza accesul medicilor sau personalului medical la persoanele izolate sau în carantină, dacă este nevoie de acest lucru pentru a satisface necesitățile acestora.
2. **Accesul neautorizat.** Nici o persoană, în afara celor autorizate de către autoritatea de sănătate publică, nu poate avea acces în locațiile de izolare și carantină. Orice încălcare a acestor prevederi reprezintă o contravenție.
3. **Izolarea sau carantina potențiale.** Orice persoană care a pătruns în locațiile de izolare și carantină, cu sau fără autorizație de la autoritatea de sănătate publică, poate fi izolată sau plasată în carantină conform Secțiunii 604a).

Secțiunea 605 Proceduri de izolare și carantină

In timpul unei urgențe epidemiologice, izolarea și plasarea în carantină a persoanelor sau a grupurilor de

persoane trebuie realizate în concordanță cu următoarele proceduri:

a. **Izolare și carantina temporară, fără preaviz.**

1. **Autorizații.** Autoritatea de sănătate publică poate, temporar, izola sau plasa în carantină indivizi sau grupuri de persoane printr-o directivă scrisă, dacă orice întârziere în impunerea acestor măsuri pune în pericol capacitatea autorității de sănătate publică de a preveni sau limita transmiterea unei boli contagioase sau posibil contagioase.
2. **Cuprinsul directivei.** Directiva scrisă trebuie să cuprindă următoarele:

i. identitatea persoanelor sau a grupurilor care fac obiectul măsurilor de izolare sau carantină;

ii. locațiile de izolare și carantină;

iii data și ora exactă la care începe izolarea sau carantina;

iv. boala contagioasă suspectată, dacă este cunoscută

v. o copie a Articolului 6 și a definițiilor relevante din acest document.

3. **Copii.** O copie a directivei scrise trebuie transmisă persoanei care va fi izolată sau pusă în carantină sau dacă ordinul se adresează unui grup de indivizi și nu este practică transmiterea de copii individuale, aceasta se va afișa, la vedere, în locațiile de izolare și carantină.
4. **Cererea de continuare a izolării sau carantinei.** în zece (10) zile de la emiterea directivei scrise, autoritatea de sănătate publică va face o cerere, conform Secțiunii 605b), către instanță, pentru autorizarea continuării izolării sau carantinei persoanelor afectate.

b. **Izolare și carantină cu preaviz.**

1. **Autorizații.** Autoritatea de sănătate publică poate face o cerere scrisă către instanța judecătorească pentru a obține un ordin de autorizare a măsurilor de izolare sau carantină a unei persoane sau grup de persoane.
2. **Cuprinsul cererii.** O cerere conform subsecțiunii (b)

(1) trebuie să specifice următoarele:

i. identitatea persoanei(lor) sau a grupurilor care fac obiectul măsurilor de izolare sau carantină;

ii. locațiile de izolare și carantină;

iii. data și ora exactă la care începe izolarea sau carantina;

iv. boala contagioasă suspectată, dacă este cunoscută;

v. o declarație de acord cu condițiile și principiile de izolare și carantină prezentate la Secțiunea 604(b) și

vi. o declarație asupra argumentelor pe care se bazează instituirea măsurilor de izolare și carantină în conformitate cu acest Articol. Cererea va fi însoțită de o declarație scrisă din partea autorității de sănătate publică, în care aceasta își asumă responsabilitatea pentru informațiile din cerere precum și pentru orice altă informație sau material relevant pentru decizia instanței.

3. **Preavizul.** Persoanele sau grupurile de persoane identificate în cerere vor fi înștiințate în douăzeci și patru (24) de ore în concordanță cu regulile procedurii civile.

Audieri. O audiere trebuie realizată, cu privire la fiecare din cererile formulate conform acestei subsecțiuni, în cinci (5) zile de la formularea cererii. în circumstanțe excepționale și pentru motive justificate, autoritatea de sănătate publică poate prelungi termenul de audiere cu zece (10) zile, perioadă ce poate fi acordată de instanță, ținându-se cont de drepturile persoanelor afectate, de protecția sănătății publice, de severitatea urgenței și de disponibilitatea probelor și martorilor necesari.

4. **Ordin.** Instanța va aproba cererea dacă, prin argumente justificate, izolarea și carantina se dovedesc necesare pentru limitarea transmiterii unei boli contagioase sau posibil contagioase.

i. Un ordin de autorizare a izolării sau carantinei poate fi emis pentru o perioadă ce nu trebuie să depășească treizeci (30) de zile.

ii. Ordinul trebuie să:

a. identifice persoanele sau grupurile izolate sau plasate în carantină după nume sau prin caracteristici sau circumstanțe similare sau comune;
b. specifice argumentele ce justifică izolarea sau carantina în conformitate cu acest document;
c. includă toate condițiile necesare pentru a asigura izolare sau carantină în concordanță cu obiectivele afirmate și urmând prevederile acestui document;
d. folosească persoanelor sau grupurilor afectate, în concordanță cu regulile de procedură civilă.

5. **Prelungiri.** înaintea expirării unui ordin emis pe baza Secțiunii 695(b)(5), autoritatea de sănătate publică poate solicita prelungirea izolării sau carantinei, dar nu pentru o perioadă mai mare de treizeci (30) de zile. Instanța va aprecia această cerere în conformitate cu standardele prevăzute în Secțiunea 60(5b)(5).

c. **Eliberarea din izolare sau carantina.**

Eliberarea. O persoană sau un grup de persoane izolate sau aflate în carantină, conform prevederilor acestui document, poate apela la instanță pentru un ordin de argumentare a deciziei de a nu fi scoși din izolare sau carantină. Instanța trebuie să ia o hotărâre în această privință în patruzeci și opt (48) de ore de la formularea cererii. Dacă instanța aprobă cererea, ea va trebui să programeze o audiere referitoare la ordinul de argumentare în douăzeci și patru (24) de ore de la emiterea acestuia. Emiterea unuiordin de argumentare nu trebuie să împiedice ordinul de izolare sau carantină.

1. **Soluții pentru încălcarea prevederilor.** Persoanele sau grupurile de persoane aflate în izolare sau carantină, în conformitate cu acest document, pot solicita o audiere pentru soluționarea problemelor legate de încălcarea prevederilor de izolare și carantină. Cererea de audiere nu trebuie să împiedice ordinul de izolare sau carantină.

i. In urma primirii unei cereri bazate pe prevederile acestei subsecțiuni, susținând circumstanțe excepționale ce justifică eliberarea imediată. Instanța trebuie să fixeze o dată pentru audierea pe această temă, nu mai târziu de douăzeci și patru (24) de ore de la primirea cererii

ii. în alte circumstanțe, în urma unei cereri bazate pe prevederile acestei subsecțiuni, instanța trebuie să programeze o audiere pe această temă în cinci (5) zile de la primirea cererii.

2. **Prelungiri.** In orice situație de solicitare a eliberării, în conformitate cu această subsecțiune sau în circumstanțe excepționale, autoritatea de sănătate publică poate solicita instanței prelungirea termenului de audiere, măsură pe care aceasta o poate lua după propria voință, luând în considerare drepturile persoanelor afectate, protejarea sănătății publice, severitatea urgenței și disponibilitatea martorilor și a probelor necesare.

d. **Proceduri.** O înregistrare a procedurilor stipulate de această Secțiune va fi realizată și păstrată. In cazul în care, dată fiind starea de urgență epidemiologică, persoanele implicate nu pot apărea, ele însele, în față instanței, procedurile vor fi realizate de reprezentanți autorizați ai acestora și se vor încerca orice mijloace de a permite prezența tuturor părților.

e. **Desemnarea de către instanță a asistenței j uridice și consolidarea cererilor.**

1. Desemnarea. Instanța trebuie să desemneze, pe cheltuiala statului, asistența juridică pentru a reprezenta interesele persoanelor care sunt sau vor fi izolate sau plasate în carantină, în conformitate cu prevederile acestui document și care nu au propriii lor reprezentanți. Aceste numiri trebuie făcute în concordanță cu procedurile specificate în Planul de Urgență Epidemiologică și sunt valabile pe întreaga durată a izolării sau carantinei persoanelor sau grupurilor respective. Autoritatea de sănătate publică trebuie să asigure mijloacele adecvate de comunicare între persoane sau grupuri și reprezentanții lor.

2. **Consolidarea.** în cazul oricăror măsuri luate pe baza acestei Secțiuni pentru a asigura niște măsuri juridice corecte și eficiente, luând în considerare drepturile persoanelor afectate, protejarea sănătății publice, severitatea urgenței și disponibilitatea martorilor și a probelor, instanța judecătorească poate ordona consolidarea cererilor individuale prin asocierea lor în grupuri de cereri atunci când:

i. numărul persoanelor implicate sau care vor fi implicate este atât de mare încât tratarea lor individuală este imposibilă.

ii. există chestiuni legislative sau situații comune în cererile individuale sau drepturile ce vor fi stabilite.

iii. grupurile de cereri și drepturile ce vor fi stabilite sunt specifice pentru cererile sau drepturile individuale.

iv. întregul grup va fi reprezentat adecvat în consolidare.

Rezumat legislativ. Secțiunile 604 și 605 au fost adaptate după CAL. HEALTH & SAFETY CODE §§ 120130,120225 (West 1996);N.H. REV. STAT. ANN.§ 141-C:11-14;CONN.CEN.STAT.ANN§ 19a- 221 (West 1958).

Secțiunea 606 Prelevarea probelor de laborator; realizarea testelor

Autoritatea de sănătate publică poate, pe perioada stării de urgență epidemiologică, preleva probe și realiza teste pe persoane vii, așa cum este prevăzut în Secțiunea602, și, de asemenea, pe persoanele decedate sau pe animale moarte sau vii; ea poate obține și orice alte probe colectate anterior sau rezultate ale testelor deja efectuate, pentru a putea răspunde cât mai bine urgenței epidemiologice.

a. **Etichetare.** Toate probele trebuie clar etichetate.
b. **Contaminarea.** Prelevarea probelor, manevrarea, depozitarea și transportarea lor către locația de testare trebuie astfel realizate încât să se prevină, pe cât posibil, contaminarea sau contrafacerea probelor și să se realizeze condiții sigure de prelevare, depozitare, manevrare sau transport al acestora.
c. **Rețeaua de prelevare.** Orice persoană autorizată să preleveze probe sau să realizeze teste trebuie să folosească procedurile rețelei de prelevare pentru a asigura înregistrarea, manevrarea, etichetarea și identificarea adecvată a probelor ce vor fi testate. Aceste cerințe se aplică tuturor probelor, inclusiv celor realizate cu truse de testare la fața locului.
d. **Investigații criminalistice.** Acceptându-se că în timpul stării de urgență epidemiologică, orice probă prelevată sau test efectuat poate reprezenta probe într-o investigație criminalistică, orice companie, unitate sau agenție autorizată să realizeze aceste acțiuni va trebui să-și ofere suportul, în măsura posibilă, pentru efectuarea investigațiilor.

Rezumat legislativ. Secțiunea 606 a fost adaptată după CAL. BUS. & PROF. CODE § 681 (LEXIS în 21 Aug. 2001); MISS.

CODE ANN. § 34-9-415 (1988 & Supp. 2001); și CAL. PENAL CODE § 13823.11 (LEXIS în 12 Aug. 2001).

Secțiunea 607 Accesarea și dezvăluirea informațiilor medicale confidențiale

a. **Accesul.** Accesul la informațiile medicale confidențiale ale persoanelor care au participat la programe de testare medicală, tratament, vaccinare, izolare sau carantină sau la măsurile adoptate de autoritatea de sănătate publică în timpul unei urgențe epidemiologice trebuie să se limiteze la acele persoane care au o nevoie justificată de a folosi aceste informații în următoarele scopuri:

1. asigurarea tratamentului persoanelor ce reprezintă subiectul informațiilor respective
2. realizarea de cercetări epidemiologice
3. investigarea cauzelor de transmitere a bolii.

b. **Dezvăluirea.** Informațiile medicale confidențiale deținute de către autoritatea de sănătate publică nu vor fi dezvăluite altora fără acceptul scris al persoanei respective cu excepția dezvăluirilor făcute:

1. direct persoanei în cauză.
2. membrilor apropiați ai familiei sau reprezentanților persoanei respective.
3. agențiilor sau autorităților, în conformitate cu legile.
4. în urma unui ordin judecătoresc dea avertiza asupra pericolului iminent la adresa persoanei sau a sănătății publice.
5. pentru identificarea unei persoane decedate sau pentru a stabili modul și cauza decesului.

Rezumat legislativ. Secțiunea 607 a fost adaptată după LAWRENCE O. COSTINAND JAMES G. HODGE, JR.; THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999.

Secțiunea 608 Autorizarea și desemnarea personalului sanitar

Autoritatea de sănătate publică poate, pe parcursul stării de urgență epidemiologică, să adopte următoarele măsuri referitoare la autorizarea și desemnarea

personalului sanitar:

a. **Furnizorii de asistență medicală.** Solicitarea furnizorilor de asistență medicală din interiorul statului, de a contribui la vaccinarea, tratamentul, examinarea sau testarea oricărei persoane ca o condiție a autorizării și pemisiunii de a-și continua activitatea în interiorul statului.

b. **Furnizorii de asistență medicală din alte jurisdicții.** Desemnarea furnizorilor de asistență medicală din afara statului și stabilirea atribuțiilor acestora dacă este necesar pentru a putea reacționa față de urgența epidemiologică.

1. Desemnarea furnizorilor de asistență medicală din afara statului poate fi pe o perioadă limitată sau nelimitată, dar nu trebuie să depășească termenul de anulare a declarației stării de urgență epidemiologică. Autoritatea de sănătate publică poate anula aceste desemnări în orice moment și pentru orice motiv, dacă acest lucru nu pune în pericol, sănătatea, siguranța sau bunăstarea populației.
2. Autoritatea de sănătate publică poate renunța la orice autorizație, permis sau încasarea oricărei taxe prevăzute de legislația statală precum și reguli, regulamente sau ordine aplicabile pentru ca furnizorii de asistență medicală din alte jurisdicții să-și poată desfășura activitatea.
3. Orice furnizor de asistență medicală din afara statului desemnat în conformitate cu prevederile acestei Secțiuni, nu va fi făcut responsabil pentru orice pagube civile rezultate ca urmare a asistenței medicale sau a tratamentului în cadrul răspunsului la urgența epidemiologică, cu excepția celor rezultate în urma acordării sau neacordării de asistență medicală sau tratament în circumstanțe ce denotă o indiferență periculoasă față de consecințele asupra vieții sau sănătății pacientului.

c. **Personalul însărcinat cu examinarea medicala și**

cea medico- legală. Autorizarea examinatorului medical și a medicului legist și stabilirea atribuțiilor acestora pentru realizarea unei activități cât mai eficiente a instituției.

1. Desemnarea examinatorilor medicali și a medicilor legiști poate fi pe o perioadă limitată sau nelimitată, dar nu poate depăși termenul de anulare a declarației stării de urgență epidemiologică. Examinatorul medical sau legistul își poate anula acest numiri în orice moment și pentru orice motiv, dacă acest fapt nu impietează asupra bunei funcționări a instituției.
2. Examinatorul medical și legistul pot renunța la orice autorizație, cerințe, permise sau taxe solicitate de legislația statală sau reguli, regulamente sau ordine aplicabile pentru a-și îndeplini îndatoririle.
3. Orice examinator medical sau medic legist, numit în conformitate cu prevederile acestei Secțiuni și acționând fără rea-intenție și în virtutea atribuțiilor prescrise, va fi absolvit de răspunderea civilă în efectuarea acestor îndatoriri.

Rezumat legislativ. Secțiunea 608(b) a fost adaptată după FLA. STAT. ANN. § 768.13(2)(b)(l) (West 1997 & Supp. 2001). Subsecțiunea (c) a fost adaptată după D.C. CODE ANN. § 2-1605 (2001); KAN. STAT. ANN. § 22a-226e (1995); CA. CODE ANN. § 45-16-23 (1990); COLO. REV. STAT. ANN. § 30-110-601 (West 1990).

Articolul VII Informații publice referitoare la urgența epidemiologică

Secțiunea 701 Răspândirea informațiilor

Autoritatea de sănătate publică trebuie să informeze populația statului când se declară sau când se anulează starea de urgență epidemiologică, cum să se protejeze în timpul acestei situații și ce acțiuni vor fi întreprinse pentru a controla urgența.

a. **Mijloace de răspândire.** Autoritatea de sănătate publică trebuie să asigure informarea pe toate căile disponibile și adecvate astfel încât informațiile să fie aduse cu promptitudine în atenția publicului larg.
b. **Limbaj.** Dacă autoritatea de sănătate publică are motive să creadă că există în rândul populației numeroase persoane care simt deficitare în cunoașterea limbii, astfel încât nu pot percepe mesajul informațiilor, ea trebuie să facă eforturi de a asigura informarea în limbile materne ale acestor persoane.
c. **Accesabilitate.** Asigurarea informării trebuie făcută într-o manieră accesibilă pentru persoanele cu handicapuri.

Rezumat legislativ. în Secțiunea 701, textul principal ce urmează după titlul „Răspândirea informației" este adaptat după 6 COLO. CODE REGS. § 1009-5, reg. 1 (WESTLAW în Aug. 2001). Subsecțiunca (a) este adaptată după 2001 ILL: LAWS 73(5); ALASKA STAT. §§ 26.23.020,26.23.200 (Michie 2000). Subsecțiunca (b) este adaptată după CAL. ELEC. CODE § 14201(c) (West 1996).

Secțiunea 702 Accesul la personalul de susținere psihologică

In timpul și după declararea stării de urgență epidemiologică, autoritatea de sănătate publică trebuie să asigure informații cu privire la personalul de susținere a sănătății mentale care are sarcina de a răspunde problemelor psihologice ridicate de urgența epidemiologică.

Rezumat legislativ. Secțiunea 702 este adaptată după Planul de Pregătire pentru Bioterorism: Un Model pentru Unitățile de Asistență Medicală. (Pregătit de APIC Bioterrorism Task Force & CDC Hospital Infections Program Bioterrorism

Working Group.)

Articolul VIII Diverse

Secțiunea 801 Titluri

Pentru a servi scopului acestui document, titlurile și subtitlurile Articolelor, Secțiunilor și Subsecțiunilor sunt indicative dar nu obligatorii.

Secțiunea 802 Reguli și regulamente

Autoritatea de sănătate publică și alte agenții implicate sunt autorizate să promulge și să implementeze regulile și regulamente adecvate și necesare pentru a realiza prevederile acestui document. Autoritatea de sănătate publică și celelalte agenții implicate simt autorizate să aplice prevederile acestui document prin impunerea de amenzi și penalități, emiterea de ordine și orice alte mijloace prevăzute de lege, cu mențiunea că nici o afirmație din această Secțiune nu trebuie interpretată pentru a limita adoptarea măsurilor stipulate în „Plan"

Secțiunea 803 Finanțări și cheltuieli

a. **Transferul de fonduri.** Guvernatorul poate transfera din orice fonduri disponibile în trezoreria statului sumele necesare în timpul stării de urgență epidemiologică.
b. **Rambursări.** Sumele transferate vor fi rambursate către fondurile din care au fost transferate când aceste sume vor deveni disponibile pentru acest scop, prin alocare judecătorească sau în alt mod.
c. **Condiții.** Transferul de fonduri de către guvernator, conform prevederilor acestei Secțiuni, poate fi realizat doar când se îndeplinesc una sau mai multe din următoarele condiții:

1. Nici un ordin de alocare sau alte autorizații nu simt disponibile pentru a răspunde la urgența epidemiologică.
2. Ordinul de alocare nu este suficient pentru a răspunde urgenței epidemiologice.
3. Sumele federale disponibile pentru situația de urgență epidemiologică necesită utilizarea banilor statului sau

din alte surse publice.

d. **Cheltuieli.** Orice cheltuieli realizate de stat în timpu l unei stări de urgență epidemiologică trebuie să se supună următoarelor limitări:

1. Nici o altă cheltuială, în afara celor autorizate de către guvernator în conformitate cu prevederile acestei Secțiuni, nu este autorizată.
2. Suma totală a cheltuielilor bazate pe această Secțiune nu trebuie să depășească suma precizată de stat pentru orice an fiscal
3. Sumele autorizate pentru starea de urgență epidemiologică în anii fiscali anteriori pot fi utilizate în anii fiscali următori doar pentru urgența epidemiologică pentru care au fost autorizați. Sumele autorizate pentru starea de urgență epidemiologică în anii fiscali anteriori și transferată în anii fiscali următori, pentru aceeași urgență pentru care au fost autorizate, se raportează la suma precizată de stat, limite de cheltuieli pentru anul fiscal în care a fost autorizat.

Rezumat legislativ. în Secțiunea 803, Subsecțiunile (a) și (b) sunt adaptate după CA. CODE ANN. § 38-3-51 (1995). Subsecțiunile (c) și (d) sunt adaptate după ARIZ. REV. STAT. ANN. § 35-192 (West 2000).

Secțiunea 804 Responsabilități

a. Imunitatea instituțiilor statale. Nici statul sau subdiviziunile sale politice, nici guvernatorul, autoritatea de sănătate publică sau alți oficiali locali sau statali,, cu excepția cazurilor de neglijență crasă sau de reavoință intenționată, nu vor fi responsabili de decesele sau rănirea persoanelor sau distrugerea proprietății, rezultate în urma încercărilor de adoptare a prevederilor acestui document sau a oricăror altor ordine sau reguli bazate pe acesta, în timpul stării de urgență epidemiologică.

b. **Responsabilitățile persoanei civile.**

1. fri timpul stării de urgență epidemiologică, nici o persoană care deține sau controlează proprietăți imobile sau alte locații pe care, în mod voluntar și fără

compensații, le pune la dispoziție pentru a servi drept adăpost persoanelor afectate, nu va fifăcută răspunzătoare pentru decesul sau rănirea oricărei persoane aflată în aceste locații sau pentru cauzarea, prin neglijență, de pagube la adresa proprietății acestor persoane.

2. fri timpul stării de urgență epidemiologică, orice persoană privată, firmă sau corporație, împreună cu personalul acestora, care îndeplinesc un contract realizat cu statul sau subdiviziunile sale politice, în conformitate cu prevederile acestui document, nu vor fi făcute responsabile pentru decesul sau rănirea oricărei persoane sau distrugerea proprietății, cu excepția cazurilor de neglijență crasă sau de reavoință intenționată.
3. fri timpul stării de urgență epidemiologică, orice persoană privată, firmă sau corporație, împreună cu personalul acestora, care acordă asistență sau consiliere statului sau subdiviziunilor sale politice, în conformitate cu prevederile acestui document, nu vor fi făcute responsabile pentru decesul sau rănirea oricărei persoane sau distrugerea proprietății, cu excepția cazurilor de neglijență crasă sau de reavoință intenționată.
4. Imunitatea acordată de această Subsecțiune nu se aplică persoanelor private, firmelor sau corporațiilor, împreună cu personalul acestora, ale căror acțiuni sau omisiuni au cauzat, în totalitate sau parțial, urgența epidemiologică și care vor fi trase la răspundere pentru aceasta.

Rezumat legislativ. Secțiunea 804 este adaptată după 2001 ILL. LAWS 73(15), (21).

Secțiunea 805 Compensații

a. **Confiscarea proprietății.** Compensarea pentru proprietate va fi acordată doar dacă proprietatea privată a fost rechiziționată, în mod legal, de către autoritatea de sănătate publică pentru utilizarea temporară sau permanentă în timpul stării de urgență

epidemiologică declarată de guvernator, în conformitate cu prevederile acestui document.

b. **Acționarea în justiție.** Orice acțiune împotriva statului cu referire la plata compensațiilor va fi adusă în fața instanței, în conformitate cu legislația și regulamentele existente, sau care sunt emise de instanță în timpul urgenței epidemiologice.
c. **Nivelul compensațiilor.** Nivelul compensațiilor va fi calculat în același mod ca și compensațiile datorate pentru rechiziționarea proprietății prin procedurile nelegate de starea de urgență, prevăzute în [se inserează de către instituțiile statale articolul legislativ adecvat], cu excepția faptului că nivelul compensațiilor calculate pentru obiectele precizate în Secțiunea 505 vor fi limitate la nivelul costului de producție al acestora.

Rezumat legislativ. Secțiunea 805 a fost adaptată după ACOLO. REV. STAT. § 24-32-2111.5 (LEXIS în Sess. 2001).

Secțiunea 806 Separabilitate

Prevederile acestui document sunt separabile. Dacă orice prevedere a acestui document sau aplicarea ei de către orice persoană și în orice circumstanță este invalidată de către o instanță federală sau statală care deține jurisdicția asupra problemei în cauză, invaliditatea nu va afecta și celelalte prevederi ale acestui document, care pot fi realizate neținându-se cont de prevederea anulată.

Rezumat legislativ. Secțiunea 806 a fost adaptată după

LAWRENCE

O. GOSTIN AND JAMES G. HODEGE, JR., THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999.

Secțiunea 807 Anulări

Următoarele acte, legi sau părți ale acestora se anulează în urma intrării în vigoare a acestui document.

a. [Se va insera în fiecare stat în momentul intrării în vigoare a „Planului"]
b. [Se va insera în fiecare stat în momentul intrării în vigoare a „Planului"]
c. [Se va insera în fiecare stat în momentul intrării în vigoare a „Planului"]

Rezumat legislativ. Secțiunea 807 este adaptată după LAWRENCE O. GOSTIN AND JAMES G. HODEGE, JR., THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999.

Secțiunea 808 Clauză de protejare

Acest document nu primează în mod explicit în fața altor legi sau prevederi care stipulează într-o măsură mai importantă atribuțiile guvernatorului sau ale autorității de sănătate publică, cu condiția ca acestea să fie adecvate și să nu interfereze sau restricționeze cu aplicarea prevederilor acestui document.

Rezumat legislativ. *Secțiunea 808 a fost adaptată după LAWRENCE*

O. GOSTIN AND JAMES G. HODEGE, JR., THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999.

Secțiunea 809 Legi conflictuale

a. **Supremația legislației federale.** Acest document nu

restrânge posibilitatea oricărei persoane de a se supune legilor și reglementărilor federale.

Legi conflictuale anterioare. In cazul unei contradicții între acest document și alte legi sau prevederi locale sau statale cu referire la măsurile de sănătate publică, se aplică prevederile acestui document. *Rezumat legislativ. Secțiunea 809 este adaptată după LAWRENCE O. GOSTIN AND JAMES G. HODEGE, JR., THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999.*

Secțiunea 810 Data intrării în vigoare

Prevederile acestui document vor intra în vigoare după semnarea „Planului" de către guvernator [se inserează de către instituțiile statale limbajul adecvat procesului legislativ propriu].

GRIPA, O POSIBILA AMENINȚARE ÎN VIITORUL APROPIAT?

Clasificarea bolilor infecțioase „arme biologice", elaborată de Centrul de Control și Prevenție al Bolilor (CDC) Atlanta - Georgia USA, cuprinde trei categorii de „Boli/Agenți": A.B.C. constituite în baza unor careacteristici comune, convergente în a le defini ca „purtătoare de potențial utilizabil ca arme biologice (1).

Categoria C „Boli/Agenți" include agenți patogeni emergenți care ar putea să fie transformați pentru a fi răspândiți în populație, întrucât sunt: disponibili, ușor de produs și de diseminat, au potențial de a induce morbiditate mare și impact major asupra sănătății publice (1); sunt citați: Nipahvirus și Hantanavirus.

La lucrările: "European Symposium on Bioterrorism, June 2002 Stockholm" intitulat sugestiv "Bioterrorism - Are We Prepared" a fost emisă părerea că, infecția cu virusul gripal, gripa, care nu făcea parte din lista C.D.C., ar putea reprezenta în viitorul apropiat o mare provocare (1, 2).

în lucrarea: „Microbial Threats to Health" Emergence Detection and Response (3), un subcapitol este intitulat sugestiv: "A case in point: Influenza-We are unprepared" (pag.145 -157). In conținutul subcapitolului este susținută opinia: „în prezent este posibil, prin tehnici genetice, să se producă virusuri gripale la ordin (4); noile tehnologii pot reduce timpul necesar pentru prepararea vaccinului la una - două luni. Mai mult decât atât este posibil să se descopere bazele moleculare ale letalității induse de unele virusuri, ca de exemplu virusul gripal din pandemia anului 1918, Gripa Spaniolă și noi ținte de intervenție atât asupra virusului, cât și asupra gazdei (4). Din nefericire, aceste noi cunoștințe pot servi la prepararea unor virusuri gripale, care să producă letalitate mare, să recreeze virusul gripal care a produs Pandemia din anul 1918 sau să implan- teze genele gripei păsărilor H5N1 la sușele de virus uman. Cu toate că gripa nu este inclusă în lista agenților bioteroriști, are potențialul să răspândească multă suferință printre oameni sau să devasteze resurse agricole importante.

Gripa este un exemplu de posesie a particularităților războiului biologic natural; acum i-a fost adăugat potențialul de a face rău intenționat (4)".

Recent Centrul de Control al Bolilor (CDC) Atlanta, Georgia, USA, a publicat într-o redactare nouă „Clasificarea bolilor infecțioase arme biologice" sub titlul: Boli/Agenți ai Războiului Biologic în care la Categoria C este inclus și virusul gripal H5N1 (11) (Tabel 1).

Care sunt factorii determinanti ai acestor aprecieri și a deciziei CDC de a include virusul gripal H_5N_1 printre componentele actuale ale grupei C „Boli/Agenți ai Războiului Biologic"?

a. Factori genetici și biologici

Virusul gripal este structurat ideal pentru evoluție continuă; structura sa înalt antigenică, situată în

extremitatea externă a vârfului glicoproteic este dotat cu variabilitate maximă, fără însă să compromită funcționarea sau ansamblarea virionului (5). Genomul viral cuprinde 8 secvențe ARN, care pot fi amestecate sau rearanjate în celulele infectate cu mai multe virusuri. Din cauza absenței mecanismului de: *„profeading"* virusul gripal, ca și replicatele sale, suferă multe mutații (aproximativ 1,5 x IO^{-5}, replicațiipe nucleotid și ciclu de replicare) - figura 1.

Suprafața particulelor virale gripale cuprinde trei tipuri de „spikes" de glicoproteine: Hemaglutinina (HA), care atașază virusurile de rezidurile de acid sialic de pe tractusul respirator; Neuraminidaza (NA), o enzima care eliberează virusul gripal din celulele infectate și este ținta medicamentelor cu acțiune antineuraminidază; și matricea (M2), o proteină canal pentru ioni și țintă pentru agenții terapeutici etiologici: amantadina și rimantadina.

Spikes-ul glicoproteinic este încastrat într-un strat glicoproteinic realizat din celulele gazdei. Interiorul dublului strat lipidic este limitat de matricea proteică (Ml). Miezul virusului conține

Tabelul 1 Boli / Agenți ai Războiului Biologic

Categoria A - Boli / Agenți

Sistemul de sănătate Publică al Statelor Unite și furnizorii de Asistență medicală primară trebuie să fie pregătiți în domeniul agenților biologici inclusiv a celor care se întâlnesc rar în Statele Unite. Prioritatea cea mai mare o au microorganismele care reprezintă un risc pentru securitatea națională întrucât pot fi ușor diseminate sau se transmit ușor interuman, determină mortalitate mare, pot produce panică publică și tulburări sociale, necesită pregătire și acțiuni speciale din partea organelor de Sănătate Publică:

- Anthrax (Bacillus anthracis)
- Botulism (Clostridium botulinum toxin)
- Pestă (Yersinia pestis)
- Variolă (variola major)
- Tularemia (Francisella tularensis)
- Febre hemoragice virale (filovirusuri [ex.:Ebola, Marburg]) și arenavirusuri [ex.: Lassa, Machupo])

Categoria B - Boll / Agenți

Agenții cu prioritatea a doua includ pe aceia care sunt moderat/ușor de diseminat, produc morbiditate moderată, mortalitate redusă, și necesită din partea CDC creșterea capacității și performanțelor de diagnostic etiologic și amplificarea supravegherii epidemiologice:

- Bruceloza (Brucella spp.)

- Epsilontoxina (Clostridiumului perfringens)
- Amenințări la siguranța hranei (ex.: Salmonella spp., Escherichia Coli O 157, H7, Shigella)

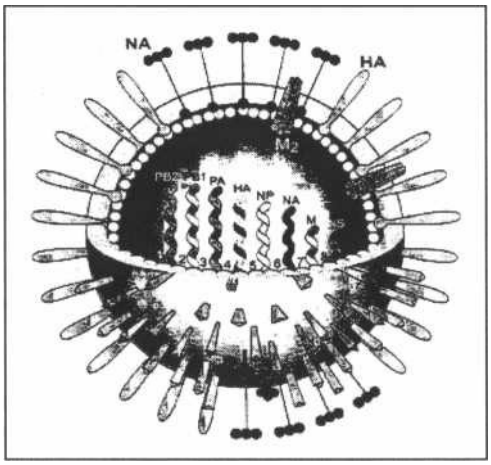
Morva (Burkholderia mallei)
Melioidoza (Burkholderia pseudomallei)
Psitacoza (Chlamidia psittaci)
Febra Q (Coxiella burnetii)
Toxina Ricin din Ricinus communis (castor beans) Enterotoxina stafilococică B
Tifosul exantematic (Rickettsia prowazekii)
Encefalitele virale (alfavirusuri [ex.: Encefalita eqvină venezueleană, Encefalita eqvină de Est, Encefalita eqvină de Vest])
Amenințări la siguranța apei (ex.: Vibrio chderae, Criptosporidium parvum)

Categoria C - Boli / Agenți

Agenții cu prioritatea a treia includ agenți patogeni nou descoperiți care pot fi modificați (prin inginerie genetică) pentru a putea fi apoi diseminați în populație întrucât sunt ușor de procurat, ușor de produs și diseminat și au potențial înalt pentru a determina morbiditate și mortalitate mare și impact major asupra sănătății:

- Boli infecțioase emergente amenințătoare: infecțiile cu Nipah virus și Hatanavirus
  - Virusurile gripale: H5N1

Figura 1
Schema virusului gripal



8 segmente ARN cu un singur lanț, cu sens negativ, care permite resortarea genică când două virusuri diferite infectează o singură celulă. Complexul polirne razie (PBz; PBi; PA; NP;) este implicat în replicarea virală. Cele două segmente scurte (M și NS) codează fiecare două proteine în diferite scheme de citire. Gena NS este importantă în reglarea răspunsului imun-cehiIar față de infecția cu

virusul gripal.

Pentru a face față la continuua variație genetică a virusului gripal uman, O.MS. a pus în funcție o rețea mondială de peste 100 laboratoare care izolează virusuri gripale pentru a le analiza antigenic și molecular (6). Rezultatele acestor teste formează baza de date O.MS. necesară formulării recomandărilor anuale privind virusurile de utilizat la prepararea vaccinurilor, atât în emisfera nordică, cât și în cea sudică. Spre deosebire de virusul gripal uman, virusul gripal din rezervorul păsărilor acvatice pare a fi stabil (7). Unele virusuri gripale aviare nu au suferit schimbări ale glicoproteinelor de suprafață în ultimii 50 ani. ARN viral continuă să sufere mutații, care însănu produc avantaje selective; virusurile gripale aviare s-au adaptat complet la gazdele lor naturale în decursul timpului. După transferul la o nouă gazdă, aceste virusuri evoluează rapid, suferă o rată înaltă de mutații nesinonime, care alterează structura aminoacizilor.

Existența celor 5 virusuri gripale care au gazde specifice (umane, cabaline, porcine, păsări domestice și mamifere marine) indică faptul că virusurile gripale aviare s-au adaptat la aceste specii, surclasând diferențele între gazdele aviare și mamifere în ceea ce privește temperatura corpului, receptorii celulari de suprafață și modul de transmitere (fig. 2).

Păsările acvatice sălbatice sunt rezervorul primordial pentru tote speciile de virusuri gripale aviare și ale mamiferelor. A fost demonstrată transmiterea virusurilor între porc și om și între păsări și om, dar nu între păsările sălbatice și om (linia întreruptă). Există suficiente dovezi pentru transmiterea virusului gripal între rața sălbatică și alte specii (linii continui). Constituirea celor cinci grupe diferite de gazde, se bazează pe analiza filogenetică a genelor nocleoproteice a le îmi număr mare de virusuri gripale.

La păsările acvatice virusul gripal este parazit enteric, și este transmis prin ingestia apei contaminate cu fecale.

La om virusul se replică în tradusul respirator și se transmite prin aerosoli. Datele disponibile sugerează că transmiterea aviară-umană este realizată prin intermediul porcului. Porcii posedă receptori pentru ambele virusuri gripale: aviar (a 2-3 acid sialic terminal) și uman (a 2-6 acid sialic terminal) și astfel poate acționa ca gazdă intermediară. în această privință este demn de reținut că în ambele pandemii, 1918 -Spania și 1968 Hong-Kong, virusurile au fost izolate aproximativ în același timp, atât de la om, cât și de la porc (3). Transmiterea gripei interspecii se produce de obicei tranzitoriu, ca boală localizată, care evoluează cu forme clinice medii sau severe (3). Evoluția virusului gripal H5N1 „gripa păsărilor" în Hong-Kong în anul 1997 reprezintă un astfel de incident. Șase persoane din 18 infectate au decedat, dar legătura stabilă nu a fost realizată. Cu toate acestea, probalitatea ca virusul să se

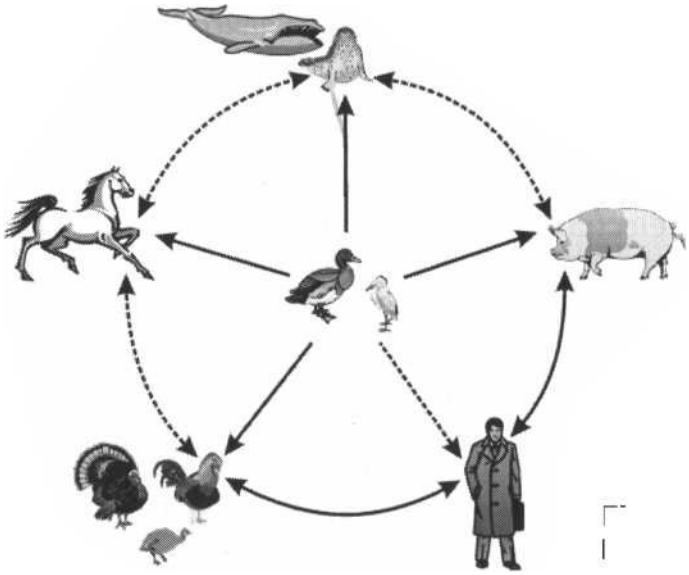


Figura 2

Rezervorul virusului gripal A adapteze la om a provocat destulă îngrijorare pentru a se decide distrugerea angrourilor de păsări în Hong-Kong în două ocazii (3).

în cursul și după adaptarea virusurilor gripale la o nouă gazdă apare o luptă continuă pentru supremație între virus și gazdă: bătălia sistemului imunitar, are ca țintă eliminarea virusului, în timp ce virusul dezvoltă strategii pentru a învinge sistemul imun (3).

Virusul surclasează imunitatea vaccinală și/sau umană, recurgând la „antigenic drift" sau la acumularea substituenților de aminoacizi în epitopii antigenigi de pe spik-urile de glicoproteine (hemaglutinina HA și neuraminidaza NA) de care se leagă anticorpiineutralizanți „genetic shift" ori la achiziționarea de noi secvențe genice din rezervorul păsărilor de apă, care pot schimba complet epitopii, cu implicații asupra imunității umorale și celulare. Acest fenomen poate explica „în parte" ceea ce s-a întâmplat în Pandemia din 1918 (3). Virusul intervine de asemenea prin dereglări ale imunității înăscute.

O proteină nestructurală a virusului gripal A (NSi) este un agonist al interferonului care acționează ca un inhibitor natural al virusului gripal (8).

Epidemiile anuale de gipă atestă desfășurarea bătăliei între virus și gazdă; intervenția umană: vaccinuri și medicamente antivirale simt eficiente doar în cazuri individuale, dar au o eficiență mică asupra răspândirii globale a bolii.

Două clase de medicamente antivirale sunt utilizate împotriva virusurilor gripale: amantadinele, care blochează canalele de ioni formate de matricea proteică gripală (M2) și inhibitorii de neuraminidază, care previn eliminarea virusului din celulă prin blocarea activității enzimei NA (9).

Virusul gripal este capabil să ocolească aceste medicamente antivirale, prin selecția naturală a unor mutante rezistente. Rezistența la amantadină apare la primul bolnav tratat. Virusul gripal are mai puțin succes față de inhibitorii de neuraminidază (NA). Rezistența la

acești agenți necesită mutații, atât în HA cât și în NA, iar mutația NA compromite transmiterea virusului (3).

în rezumat provocarea produsă de virusul gripal reflectă capacitatea acestuia de a se modifica el însuși cu o rapiditate remarcabilă. Această caracteristică îi asigură supraviețuirea, adaptarea la gazde noi și ocolirea controlului strategiilor (3).

b. *Susceptibilitatea umană la infecțiile cu virusurile gripale*

Cele mai severe forme clinice de gripă sunt acelea care apar la copii după declinul anticorpilor materni; bolnavii imunosupresați prin boală sau terapie, răspândesc virusul pe perioade lungi și se crează o mare probabilitate ca la acești bolnavi virusul să devină rezistent la mecanismele imune și la terapia antivirală. Virusul gripa l poate să difere patogenic, în funcție de gazda la care evoluează. în Pandemia din anul 1918 tinerii au fost cei mai susceptibili, în ciuda bunei competențe imune la această vârstă (3). Cercetări viitoare ar putea să scoată în evidență că virusul este capabil să deregleze răspunsul imun al gazdei printr-un mecanism încă necunoscut (3).

Transmiterea directă a virusului gripal aviar la om: în anul 1997 virusul gripal aviar transmis direct la om in Hong-Kong a omorât 6 din 18 persoane infectate; în anul 1999 virusul gripal a fost transmis de la pitpalac la om în Hong-Kong, și a produs infecții respiratorii medii la 2 copii. In plus alte 5 cazuri de virus gripal H9N2 au fost raportate la om în China continentală. Este probabil ca cele două virusuri gripale aparținând speciilor aviare, care au infectat omul, să conțină gene interne identice (PB2, PBi, PA, NP, M, NS), sugerând că aceste segmente genice conțin regiuni unice care facilitează trasmiterea la om (3).

c. *Factorii ecologici*

Cinsprezece HA și nouă NA, subtipuri de virus gripal A, circulă la păsările acvatice.

Virusul pare a nu produce boală aparentă la gazdele sale naturale, cu care pare a fi în echilibru aproape perfect (10). Din punct de vedere füogenetic aceste virusuri pot fi

împărțite în două clade: una în America și cealaltă în EurAsia. (3). In momentul actual , numai trei dintre cele cinsprezece tipuri HA au reușit implantarea la om. Este posibil ca numai aceste subtipuri să fie capabile să infecteze omul (3). Totuși transmiterea directă a virusului gripal aviar H5N1 și H9N2 Io om în Hong-Kong in anul 1997 și 1999, sugerează posibilitatea ca toate subtipurile să poată infecta omul.

Adaptarea virusurilor gripale la păsările sălbatice acvatice care migrează la mari distanțe, din America de Sud în Alaska în Nord, trădează o strategie evoluționară, care prin diseminarea largă a fecalelor, asigură răspândirea virusurilor fără nici un cost aparent pentru gazdă (păsările sălbatice acvatice).

După transmitere și adaptarea la mamifere sau la păsări domestice, virusul gripal A aviar evoluează în direcția unui agent cauzator de boală umană (3).

d. *Evoluția epidemică și pandemica a gripei*

Natura înalt variabilă a virusului gripal permite acestuia să ocolească răspunsul imun indus de infecțiile anterioare și să producă epidemii anuale și uneori pandemii (10). Epidemiile anuale evoluează uneori cu manifestări clinice moderate și severe; la intervale neregulate, de trei-patru ori într-un secol gripa evoluează pandemic. Pandemia cea mai devastatoare în istoria recentă, Gripa Spaniolă, care a debutat în anul 1918, a produs mai mult de douăzeci de milioane de decese și s-au îmbolnăvit peste două sute de milioane de oameni (3). In numai câteva luni gripa a omorât mai multe persoane decât Primul Război Mondial în patru ani. Virusul descendent din sușa pandemică a continuat să producă epidemii anuale între anii 1920 -1956. Pandemia de Gripă Asiatică, cauzată de virusul H2N2, a omorât aproximativ șaptezeci de mii de persoane în Statele Unite; cea mai recentă pandemie, Gripa Hong-Kong 1978, a omorât aproape trezeci și patru de milioane de persoane (3).

Este evidentă existența unui model evolutiv în gripă: fiecare pandemie este urmată de epidemii anuale, cu

amnifestări clinice medii, determinate de virusuri înrudite, pentru care populația are încă imunitate. După un timp, evoluția fondului comun al virusurilor gripale produce, în mod inevitabil, o suș e de virus gripal, față de care omul nu are imunitate; această suș ă de virus este transmisibilă și letală (3).

e. *Gripa & bioterorismul*

Noile descoperiri în genetică fac posibilă prepararea virusurilor gripale „la ordin" (4). Utilizând acestă tehnologie se poate reduce timpul necesar pentru prepararea unui vaccin la una - două luni. Mai mult decât atât, se vor putea descoperii bazele moleculare ale capacității letale a unor virusuri, ca de exemplu al agentului patogen al Pandemici din 1918. Din nefericire aceste realizări vor face posibilă creerea unor agenți foarte omorâtori, recreerea virusului gripal din Pandemia anului 1918, ori adăugarea genelor virusului gripal aviar H5N1 la un virus gripal uman (3).

Gripa înscrisă recent pe lista agenților bioteroriști a C.D.C. are un potențial important de periclitare a vieților oamenilor sau să devasteze resurse agricolole importante. Gripa este un exemplu al particularităților „războiului biologic natural"; acum i s-a adăugat potențialul de a fi folosit pentru „a face rău intenționat" (3).

Comunitatea mondială este pregătită pentru a face față unei pandemii de gripă în anii care vin?

Gripa nu este o boală eradicabilă ! Cu tote eforturile Organizației Mondiale a Sănătății (O.M.S.) între care supravegherea epidemiologică a gripei ocupă un loc central, capacitatea internațională de a prepara vaccinuri (deși tehnologia este cunoscută) la nivelul necesităților mondiale actuale și medicația antivirală slab eficientă și limitată (din cauza costurilor), face ca epidemiile anuale și eventuala pandemie de gripă să fie abordată doar parțial prin măsuri antiepidemice specifice (vaccin și medicație antivirală) și să predomine măsurile nespecifice, cu totul

insuficiente. Experiența epidemiologică internațională, rezultată din confruntarea cu Sindromul Acut Respirator Sever (SARS) ar putea indemna la activarea măsurilor antiepidemice, în eventualitatea unei întâlniri cu o pandemie de gripă, pe care o sperăm cât mai îndepărtată!

BIBLIOGRAFIE:

1. CDC Biological Diseases / Agent Listing httpzZ/www. Bt.cdc.gov Agent/Agent List asp
2. Bioterrorism are we prepared? European Simposium on Bioterrorism, june 2002, Stockholm ESCMID NEWS 2 2002 25-29.
3. **Smollnsky S Mark Margaret A -** Hamburg Lederberg Joshua editor(s) Microbial treats to Health Emergence, Detection and Response A Case in Point: We Are Un Prepared 145-157; Institute of Medicine of National Academies of the National Academies Press, Washington DC, 2003.
4. **Numan G and Kawaoka Y, 2001 -** Reverse Genetics of Influenza Virus Virology, 287 (2): 243-50.
5. **Lamb RA and Krug RM** -2001, Orthomixoviridae: The virus and Their Replication in: Knipe **DM** Howley PM eds. Fields Virology, 4-th Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
6. **Cox NJ Sobbarco K. 2000** -Global Epidemiologii of Influenza: past and present annu rev.med.52:407-21.
7. **Webster et all -1992** Evolution and Ecology of Influenza A virus Microbiol.rev. **56** (1) 1**52-79.**
8. **Grcla - Sastre A. 2002 -** Mecanisms of inhibition of the hot interferon alpha/beta - mediated antiviral responses by viruses microbes infect 4 (6) 647-55.
9. **Hayden FG 2001** - Perspectives on antiviral use during pandemic influenza Philos Trans R Soc Lond B Biol.sci.356 (1416): 1877-84.
10. **Wright and Webster RG 2001** -Orthomixoviruses in: Knipe **DN** Howlei PH Eds. Phield Virology **4** th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wikims Pp.1533-1579.
11. CDC 2003 Biological Dieases/Agents [Online] Available : http://www.Dt.cdc.gov (agent/ agentlistasp# categoria diseases (accessed February 21,2003).